

Aus der Medizinischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen - Nürnberg

Direktor: Professor Dr. med. L. Demling

Der kombinierte Hypophysen-Stimulations-Test

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen - Nürnberg

vorgelegt von
Christian Wanner
aus Füssen

1979 # 175

Aus der Medizinischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg

Direktor: Professor Dr. med. L. Demling

Der kombinierte Hypophysen-Stimulations-Test

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Christian Wanner
aus Füssen

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. W. Kersten
Referent: Priv.-Doz. Dr. W. Grabner
Korreferent: Prof. Dr. L. Demling
Tag der mündlichen Prüfung: 17.05.1979

ÜBERSICHT

1.	EINLEITUNG	Seite 1
2.	PROBANDEN UND METHODEN	
2.1.	Probanden und Versuchsanordnung	Seite 4
2.2.	Hormonanalysen	Seite 6
2.3.	Statistik	Seite 9
3.	ERGEBNISSE	
3.1.	LH nach Stimulation mit LH-RH und nach kombinierter Stimulation mit LH-RH + TRH + Altinsulin	
3.1.1.	Sekretionsdynamik	Seite 11
3.1.2.	Reaktionsflächen	Seite 14
3.2.	FSH nach Stimulation mit LH-RH und nach kombinierter Stimulation mit LH-RH + TRH + Altinsulin	
3.2.1.	Sekretionsdynamik	Seite 16
3.2.2.	Reaktionsflächen	Seite 19
3.3.	TSH nach Stimulation mit TRH und nach kombinierter Stimulation mit TRH + LH-RH + Altinsulin	
3.3.1.	Sekretionsdynamik	Seite 21
3.3.2.	Reaktionsflächen	Seite 24

Ü B E R S I C H T

3.4.	HGH nach Stimulation mit Altinsulin und nach kombinierter Stimulation mit Altinsulin + LH-RH + TRH	
3.4.1.	Sekretionsdynamik	Seite 26
3.4.2.	Reaktionsflächen	Seite 29
3.5.	Cortisol nach Stimulation mit Altinsulin und nach kombinierter Stimulation mit Altinsulin + LH-RH + TRH	
3.5.1.	Sekretionsdynamik	Seite 31
3.5.2.	Reaktionsflächen	Seite 34
3.6.	Glucose nach Stimulation mit Altinsulin und nach kombinierter Stimulation mit Altinsulin + LH-RH + TRH	
3.6.1.	Sekretionsdynamik	Seite 36
3.6.2.	Reaktionsflächen	Seite 39
3.7.	Trijodthyronin (T ₃) nach Stimulation mit TRH und nach kombinierter Stimulation mit TRH + LH-RH + Altinsulin	Seite 41
3.8.	Thyroxin (T ₄) nach Stimulation mit TRH und nach kombinierter Stimulation mit TRH + LH-RH + Altinsulin	
3.8.1.	Sekretionsdynamik	Seite 44

Ü B E R S I C H T

3.9.	Testosteron nach Stimulation mit LH-RH und nach kombinierter Stimulation mit LH-RH + TRH + Altinsulin	
3.9.1.	Sekretionsdynamik	Seite 47
4.	DISKUSSION	Seite 49
5.	ZUSAMMENFASSUNG	Seite 62
6.	TABELLEN	Seite 64
7.	LITERATURVERZEICHNIS	Seite 91



Digitized by the Internet Archive
in 2026

1.

Einleitung

Zwischen Hypothalamus und Hypophyse bestehen funktionelle Zusammenhänge, die durch das klassische Experiment der Hypophysenstieldurchtrennung belegt werden konnten (22). Hierbei zeigte sich, daß es bei weiblichen Ratten nach Unterbrechung der hypothalamisch-hypophysären Verbindung infolge ausbleibender Gonadotropin-Sekretion zu einer Atrophie der Ovarien kommt.

Heute weiß man, daß die hypophysennahen Kernareale des Hypothalamus mit dem Hypophysenvorderlappen (HVL) durch eine "neurovaskuläre Kette" verbunden sind. Allgemein wird die Theorie akzeptiert, daß die sogenannten hypophyseotropen Hormone in spezifischen hypothalamischen Neuronen synthetisiert und innerhalb des Hypothalamus über nervale Fasern zur medianen Eminenz gelangen, der offensichtlich eine Speicherfunktion zukommt. Von diesem Areal des Hypothalamus gelangen die Hormone, die je nach ihrer Funktion als Releasing- oder Inhibiting-Faktoren bezeichnet werden, in infundibuläre Spezialgefäße. Der Vorgang dieser Neurosekretion konnte auch elektronenoptisch gesichert werden (44). Man zählt die infundibulären Spezialgefäße zum Portalsystem der Adenohypophyse, sie sind mit den Sinus und dadurch auch mit den Drüsenzellen des Hypophysenvorderlappens direkt verbunden. Die in den Kernarealen des Hypothalamus gebildeten bzw. gespeicherten Neurohormone (hypophyseotrope Hormone) regulieren hier die Synthese und Ausschüttung der glandotropen Hormone.

TRH, das Releasing-Hormon für die TSH-Sekretion, wurde von Burgus und Mitarbeitern (9,10) bereits 1969 strukturell aufgeklärt und synthetisiert. Im Jahr 1971 gelang es Schally und Mitarbeitern (82), aus hypothalamischen Extrakten vom Schwein das hypophyseotrope Hormon LH-RH zu isolieren. Es bewirkt beim Menschen die Freisetzung von LH (Luteinizing Hormone) und FSH (Follicle-Stimulating Hormone). Eine Artspezifität scheint nicht vorzuliegen (84). Noch im gleichen Jahr konnten von Matsuo

und Mitarbeitern (50) Sequenzanalyse und Synthese dieses Proteohormons durchgeführt werden. Auch weitere Releasing- und Inhibiting-Hormone sind z. T. von ihrer Struktur her bekannt und synthetisiert worden. Eine Zusammenstellung dieser hypophyseotropen Hormone mit Angabe der häufig benutzten Abkürzungen enthält Tabelle 1.

Klinisch-diagnostische Bedeutung haben die synthetischen Produkte LH-RH und TRH. Nach intravenöser Applikation kommt es beim Gesunden zum Anstieg von LH, FSH und TSH. Somit ist es möglich, die gonadotrope und thyreotrope Partialfunktion des Hypophysenvorderlappens mit Hilfe von Releasing-Hormonen zu prüfen.

Das Releasing-Hormon für die ACTH-Freisetzung hat bis jetzt nur hypothetischen Charakter, seine Isolierung und Strukturanalyse stehen zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch aus. Die Struktur des für die HGH-Freisetzung verantwortlichen Releasing-Hormons ist zwar bekannt, die Synthese eines in vivo wirksamen Produktes aber bislang noch nicht gelungen. Deshalb muß die Prüfung der corticotropen und die der somatotropen Partialfunktion des Hypophysenvorderlappens mit Hilfe anderer Methoden vorgenommen werden. Diagnostisch bewährt hat sich die hierfür benutzte insulininduzierte Hypoglykämie.

Präzise Kenntnisse über das Ausmaß der hypophysären Minderfunktion und die Belastbarkeit eines Patienten im Streß sind wichtige Voraussetzungen für eine bedarfsadaptierte Substitutionsbehandlung. Hierzu ist es erforderlich, die sekretorische Kapazität der verschiedenen hypophysären Hormone anhand geeigneter Stimulationsverfahren zu bestimmen. Dies gilt in besonderem Maße für Patienten mit hypothalamisch-hypophysären Erkrankungen, die zumeist einer lebenslänglichen Hormonsubstitution bedürfen. Da eine solche Behandlung aufgrund sehr unterschiedlicher Restaktivitäten in jedem Falle eine individuelle sein muß, kann auf die sorgfältige Beurteilung der jeweils noch vorhandenen sekretorischen Kapazitäten nicht verzichtet werden.

Bisher wurden die einzelnen Teilfunktionen des Hypophysenvorderlappens

in getrennten Untersuchungen getestet. In der vorliegenden Arbeit sollte zunächst an gesunden Probanden geprüft werden, ob eine kombinierte Hypophysen-Stimulation mit LH-RH, TRH und gleichzeitig induzierter Insulin-Hypoglykämie ohne Interferenz möglich ist. Darüber hinaus sollten durch die an diesem Kollektiv vorgenommenen Untersuchungen Vergleichsdaten für einzeln und kombiniert durchgeführte Stimulationen bei Patienten mit hypothalamisch-hypophysären Erkrankungen gewonnen werden.

2.

Probanden und Methoden

2.1.

Probanden und Versuchsanordnung

Untersucht wurden 15 männliche Probanden im Alter von 19 bis 64 Jahren. Angaben über Gewicht, Körpergröße und Lebensalter der einzelnen Versuchsteilnehmer sind der Tabelle 2 zu entnehmen. Störungen der Leber- und Nierenfunktion lagen nicht vor. Bei keinem Probanden ergab die klinische Untersuchung Hinweise auf endokrine Funktionsstörungen.

Jeder Versuchsteilnehmer wurde in randomisierter Reihenfolge mit LH-RH, TRH, Altinsulin und kombiniert mit LH-RH + TRH + Altinsulin stimuliert. Zwischen jedem Einzeltest sowie zwischen Einzel- und kombiniertem Test wurde eine Pause von je 3 Tagen eingelegt. Alle Stimulationen wurden im Liegen unter Ruhe-Nüchtern-Bedingungen durchgeführt. Nach Einlegen eines Verweilkatheters in eine Armvene wurden Blutproben für die Bestimmung der basalen LH-, FSH-, TSH-, HGH-, Cortisol-, Testosteron-, Thyroxin(T₄)-, Trijodthyronin(T₃)- und Glucose-Konzentrationen entnommen. Anschließend erfolgte die intravenöse Injektion des jeweiligen Releasing-Hormons oder die von Altinsulin bzw. die kombinierte Applikation aller Testsubstanzen. Für den Test wurden folgende Dosierungen gewählt:

50 mcg LH-RH (0.5 ml Relefact LH-RH^R), 200 mcg TRH (1.0 ml Relefact TRH^R) und 0.15 E Altinsulin/kg KG (Altinsulin Hoechst vom Rind^R). Weitere Blutproben wurden 10, 20, 30, 45, 60, 90, 120 und 240 Minuten nach erfolgter Stimulation abgenommen.

FSH- und Testosteron-Konzentrationen der über 50 Jahre alten Versuchsteilnehmer wurden bei bekannter altersabhängiger Erhöhung (25,47,91) gesondert betrachtet. Auf die Auswertung der LH-, FSH- und Testosteron-Werte wurde in einem Falle wegen erhöhter Konzentrationen bei später nachgewiesener Azoospermie verzichtet. Bei einem weiteren Probanden

wurden erhöhte basale Cortisol-Konzentrationen gemessen. Deshalb wurde auch in diesem Falle keine Auswertung vorgenommen. Unter Berücksichtigung der in die Statistik nicht einbezogenen Hormonanalysen wurden die HGH-Konzentrationen bei 15 Probanden, die LH-, TSH-, Cortisol-, Trijodthyronin(T₃)- und Thyroxin(T₄)-Konzentrationen bei 14 und die FSH- und Testosteron-Konzentrationen bei jeweils 11 Probanden bestimmt.

Alle Versuchsteilnehmer wurden zu Beginn über eventuelle Komplikationen und Nebenwirkungen der Untersuchung aufgeklärt. Eine Unterbrechung des Versuches war jedoch bei keinem Probanden erforderlich.

2.

Probanden und Methoden

2.2.

Hormonanalysen

Alle Blutproben wurden unmittelbar nach Abschluß der Untersuchung zentrifugiert. Anschließend wurde das Serum abpipettiert und bis zum Zeitpunkt der Hormonbestimmungen bei -21° C eingefroren. Die von einem Probanden zu den verschiedenen Versuchszeitpunkten ermittelten Konzentrationen eines jeden Hormons wurden im gleichen Testansatz gemessen. Die wichtigsten Details der Hormonanalysen und der Glucosebestimmung sind der nachfolgenden Zusammenstellung zu entnehmen:

LH

Radio-Immun-Assay (Doppelantikörper-Methode) unter Verwendung von J 125 markiertem LH. CIS-Reagenziensatz der Firma IDW.

Kreuzreaktion für TSH 3.6%, FSH 2.2%, HGH 0.0%, HCG 100%. Untere Nachweisgrenze 20 pg/ml. Normalwerte für Plasma-LH bei Männern < 5 ng/ml.

FSH

Radio-Immun-Assay (Doppelantikörper-Methode) unter Verwendung von J 125 markiertem FSH. CIS-Reagenziensatz der Firma IDW.

Kreuzreaktion für TSH 1.0%, LH 0.5%, HGH 0.0%. Untere Nachweisgrenze 10 pg/ml. Normalwerte für Plasma-FSH bei Männern 1.20 ng/ml ± 0.5 SD.

TSH

Radio-Immun-Assay (Doppelantikörper-Methode) unter Verwendung von J 125 markiertem TSH. CIS-Reagenziensatz der Firma IDW.

Kreuzreaktion für LH 1.9%, FSH 1.1%, HCG 1.6%. Untere Nachweisgrenze 20 pg/ml. Normalwerte für Plasma-TSH bei Männern 0.075 bis 1.25 ng/ml.

HGH

Radio-Immun-Assay (Doppelantikörper-Methode) unter Verwendung von J 125 markiertem HGH. CIS-Reagenziensatz der Firma IDW.

Kreuzreaktion fraglich für HPL. Untere Nachweisgrenze 20 pg/ml. Normalwerte für Plasma-HGH bei Männern < 4 ng/ml.

Cortisol

Radio-Assay (kompetitive Proteinbindungsmethode) unter Verwendung von J 125 markiertem Cortisol. CIS-Reagenziensatz der Firma IDW.

Kreuzreaktion für Corticosteron 75%, Progesteron 15%, Cortison 15%.

Untere Nachweisgrenze 0.8 mcg/100 ml. Normalwerte für Plasma-Cortisol bei Männern (08.00 h) 8 bis 22 mcg/100 ml.

Testosteron

Radio-Immun-Assay (kompetitive Proteinbindungsmethode) unter Verwendung von H 3 markiertem Testosteron. CIS-Reagenziensatz der Firma IDW.

Kreuzreaktion für DHT 75%. Untere Nachweisgrenze 2.5 pg/ml. Normalwerte für Plasma-Testosteron bei Männern 3 bis 7 ng/ml.

Thyroxin (T4)

Radio-Assay (kompetitive Proteinbindungsmethode) unter Verwendung von J 125 markiertem T4. Ultragnost T4-Reagenziensatz der Firma Behring-Werke AG.

Keine Angaben über Kreuzreaktionen. Untere Nachweisgrenze 0.3 mcg/100 ml. Normalwerte für Plasma-Thyroxin bei Männern 3.5 bis 13.5 mcg/100 ml.

Trijodthyronin (T3)

Radio-Immun-Assay (kompetitive Proteinbindungsmethode) unter Verwendung von J 125 markiertem T3. Seralute-Reagenziensatz der Firma Ames.

Kreuzreaktionen insgesamt 0.2%. Untere Nachweisgrenze 50 ng/ml. Normalwerte für Plasma-Trijodthyronin bei Männern 90 bis 240 ng/100 ml.

Glucose

Enzymatische Bestimmung mit Hexokinase/Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase. Gluco-quant-Reagenziensatz der Firma Boehringer Mannheim GmbH. Untere Nachweisgrenze 1 mg/100 ml. Normalwerte für Plasma-Glucose (nüchtern) 60 bis 100 mg/100 ml.

2.

Probanden und Methoden

2.3.

Statistik

Mit Hilfe des Kolmogoroff-Smirnow-Testes wurde geprüft, ob die zu den verschiedenen Versuchszeitpunkten untersuchten Stichproben eines Hormons einer normal verteilten Grundgesamtheit entsprechen.

Im Falle der Normalverteilung wurde das arithmetische Mittel $\bar{x}$ und die Standardabweichung s , im Falle nicht normal verteilter Stichproben der Median $\tilde{x}$ mit 1. und 9. Dezil ermittelt. Darüber hinaus wurde für alle Untersuchungszeiten der 95%-Vertrauensbereich bestimmt.

Zum Vergleich der einzeln und kombiniert durchgeführten Stimulationen wurde untersucht, ob die korrespondierenden Basal-, Maximal- und Endwerte signifikante Unterschiede aufwiesen. Wenn beide Stichproben normal verteilt waren, wurde der t-Test für gepaarte Meßwerte angewandt, bei unterschiedlichen Verteilungsformen der Wilcoxon-Test für gepaarte Meßwerte. Auf die gleiche Weise wurde die Signifikanz der Anstiege vom Basal- zum Maximalwert in beiden Testreihen geprüft.

Zudem wurden mit Hilfe der Trapezformel die auf die Basalwerte korrigierten Reaktionsflächen berechnet. Der statistische Vergleich der unter beiden Testbedingungen gefundenen Werte erfolgte auch hier im Falle normal verteilter Stichproben anhand des t-Testes, im Falle nicht normal verteilter Stichproben anhand des Wilcoxon-Testes für gepaarte Meßwerte.

Zeichenerklärung

$\bar{x}$ = arithmetisches Mittel

$\tilde{x}$ = Median

s = Standardabweichung

C = 95%-Vertrauensbereich

DZ 9 = 9. Dezil

DZ 1 = 1. Dezil

VGo = obere 95%-Vertrauensgrenze

VGu = untere 95%-Vertrauensgrenze

3.

Ergebnisse

3.1.

LH nach Stimulation mit LH-RH und nach kombinierter Stimulation mit LH-RH + TRH + Altinsulin

3.1.1.

Sekretionsdynamik

Die mittleren basalen LH-Konzentrationen im Serum betrugen im Einzeltest $\bar{x} = 2.2 \pm 1.7$ ng/ml, im kombinierten Test $\bar{x} = 2.8 \pm 1.7$ ng/ml (s. Abb. 1 und Tabelle 3 + 4).

Zwischen beiden Basalwerten bestand kein signifikanter Unterschied. Für beide Stimulationsversuche lagen somit gleiche Ausgangsbedingungen vor.

Durch die intravenöse Applikation von LH-RH kam es unter beiden Testbedingungen bereits nach 10 Minuten zu einem Konzentrationsanstieg. Das Maximum wurde sowohl im Einzeltest wie auch im kombinierten Test nach 30 Minuten gemessen und betrug $\bar{x} = 7.2 \pm 3.9$ ng/ml bzw. 8.1 ± 3.0 ng/ml (s. Abb. 1 und Tabelle 3 + 4).

Zwischen beiden Werten bestand kein signifikanter Unterschied.

Der absolute Anstieg (DE), gemessen als Differenz zwischen mittlerem Basalwert und mittlerem Maximalwert, betrug im Einzeltest 5.0 ng/ml, im kombinierten Test 5.3 ng/ml. Beide Anstiege waren signifikant ($p < 0.010$).

Die Sekretionsdynamik war durch einen kontinuierlichen Anstieg gekennzeichnet. Die im Einzeltest nach 20, 30 und 45 Minuten gemessenen LH-Konzentrationen wiesen nur geringe Unterschiede auf. Hierdurch ergab sich für diesen Zeitraum ein plateauartiger Verlauf. Nach der 45.

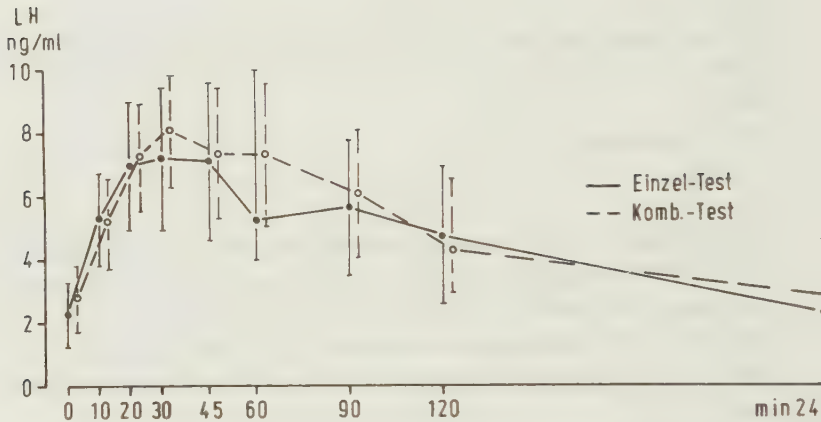


Abbildung 1

LH-Konzentrationen von Stoffwechselgesunden ($n = 14$) nach alleiniger Stimulation mit 50 mcg LH-RH sowie nach kombinierter Stimulation mit 50 mcg LH-RH + 200 mcg TRH + 0.15 E Altinsulin/kg KG.

Für alle Versuchszeitpunkte sind das arithmetische Mittel $\bar{x}$ bzw. der Median $\tilde{x}$ sowie die 95%-Vertrauensgrenzen dargestellt (s. Tabelle 3 + 4).

Minute fielen die Hormonkonzentrationen in beiden Testreihen gleichmäßig ab. Die Ausgangswerte wurden nach 240 Minuten wieder erreicht. Die zwischen der 45. und 90. Minute erkennbare Incisur im Einzeltest wurde durch die zu diesem Zeitpunkt nicht normal verteilten Hormonkonzentrationen hervorgerufen. Die deshalb notwendige Berechnung des Medians $\tilde{x}$ ergab einen im Vergleich zum arithmetischen Mittel $\bar{x}$ niedrigeren Wert (s. Abb. 1 und Tabelle 3).

Der 240 Minuten-Wert betrug im Einzeltest $\tilde{x} = 2.3$ ng/ml (DZ 9 = 6.0 ng/ml, DZ 1 = 1.0 ng/ml), im kombinierten Test $\tilde{x} = 2.7$ ng/ml (DZ 9 = 6.0 ng/ml, DZ 1 = 1.6 ng/ml).

Zwischen beiden Werten bestand kein signifikanter Unterschied.

Unter beiden Versuchsbedingungen kam es zu einem weitgehend identischen Sekretionsverlauf. Ausgangs-, End- und Maximal-Konzentrationen wiesen keine signifikanten Unterschiede auf.

3.

Ergebnisse

3.1.

LH nach Stimulation mit LH-RH und nach kombinierter Stimulation mit LH-RH + TRH + Altinsulin

3.1.2.

Reaktionsflächen

Die gesamte LH-Sekretion, berechnet als Reaktionsfläche über dem Ausgangsniveau ($\text{ng} \times \text{min.}/\text{ml}$), betrug im Einzeltest $\bar{x} = 691.5 \pm 468.4$ und im kombinierten Test $\bar{x} = 705.8 \pm 361.4$ (s. Abb. 2 und Tabelle 5). Zwischen beiden Werten bestand kein signifikanter Unterschied.

Die obere 95%-Vertrauensgrenze lag im Einzeltest bei 961.9, im kombinierten Test bei 914.5. Die untere 95%-Vertrauensgrenze betrug im Einzeltest 421.1, im kombinierten Test 497.1.

Somit war auch das quantitative Ausmaß der LH-Sekretion unter beiden Testbedingungen weitgehend identisch.

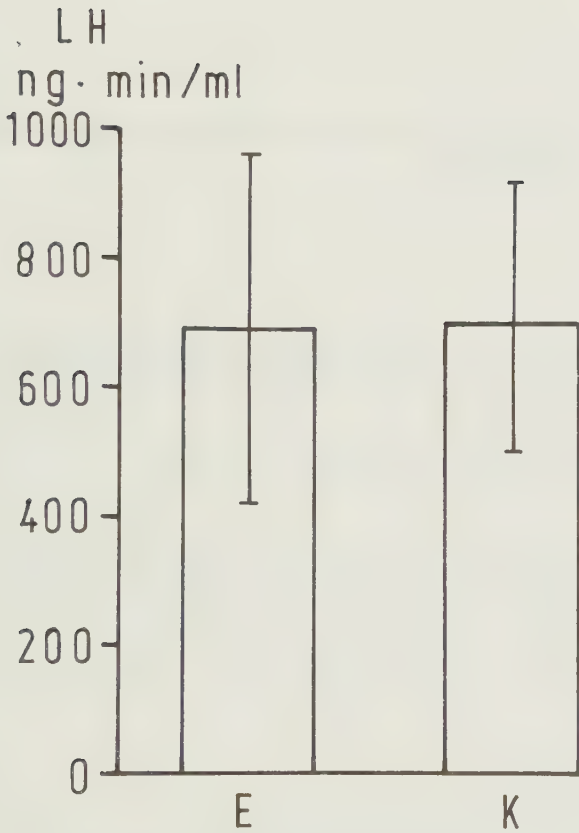


Abbildung 2

LH-Reaktionsflächen von Stoffwechselgesunden ($n = 14$) nach alleiniger Stimulation mit 50 mcg LH-RH (E) sowie nach kombinierter Stimulation mit 50 mcg LH-RH + 200 mcg TRH + 0.15 E Altinsulin/kg KG (K). Angegeben sind das arithmetische Mittel $\bar{x}$ bzw. der Median $\tilde{x}$ sowie die 95%-Vertrauensgrenzen (s. Tabelle 5).

3.

Ergebnisse

3.2.

FSH nach Stimulation mit LH-RH und nach kombinierter Stimulation mit LH-RH + TRH + Altinsulin

3.2.1.

Sekretionsdynamik

Die mittleren basalen FSH-Konzentrationen im Serum betrugen im Einzeltest $\bar{x} = 1.6$ ng/ml (DZ 9 = 4.5 ng/ml, DZ 1 = 0.8 ng/ml), im kombinierten Test $\bar{x} = 1.7$ ng/ml (DZ 9 = 4.1 ng/ml, DZ 1 = 1.2 ng/ml) (s. Abb. 3 und Tabelle 6 + 7).

Zwischen beiden Basalwerten bestand kein signifikanter Unterschied. Für beide Stimulationsversuche lagen somit gleiche Ausgangsbedingungen vor.

Nach Stimulation stiegen die FSH-Konzentrationen in beiden Testreihen bereits nach 10 Minuten an und erreichten übereinstimmend nach 60 Minuten ihren Maximalwert, der im Einzeltest $\bar{x} = 2.8 \pm 1.9$ ng/ml, im kombinierten Test $\bar{x} = 3.2 \pm 2.1$ ng/ml betrug (s. Abb. 3 und Tabelle 6 + 7).

Zwischen beiden Konzentrationen bestand ein signifikanter Unterschied ($0.050 > p > 0.010$).

Der absolute Anstieg (DE), gemessen als Differenz zwischen mittlerem Basal- und mittlerem Maximalwert, betrug im Einzeltest 1.2 ng/ml, im kombinierten Test 1.5 ng/ml. Beide Anstiege waren signifikant ($p < 0.010$).

Der Sekretionsverlauf zeigte im kombinierten Test zwischen 10 und 30 Minuten einen Abfall der Hormonkonzentration, danach einen erneuten Anstieg bis zur 60. Minute. Ursache dieser in der Anstiegsphase nachweisbaren Incisur war die nach 20 Minuten erforderliche Berechnung des

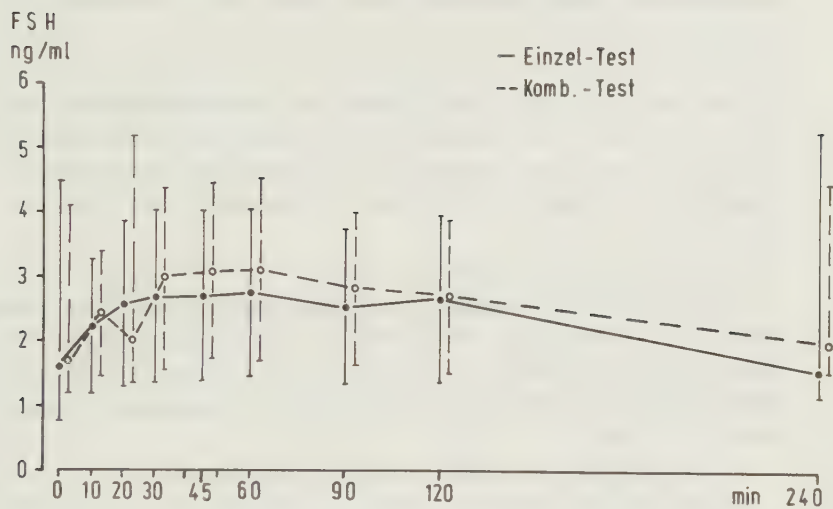


Abbildung 3

FSH-Konzentrationen von Stoffwechselgesunden ($n = 11$) nach alleiniger Stimulation mit 50 mcg LH-RH sowie nach kombinierter Stimulation mit 50 mcg LH-RH + 200 mcg TRH + 0.15 E Altinsulin/kg KG.

Für alle Versuchszeitpunkte sind das arithmetische Mittel $\bar{x}$ bzw. der Median $\tilde{x}$ sowie die 95%-Vertrauensgrenzen dargestellt (s. Tabelle 6 + 7).

Medians $\tilde{x}$, die aufgrund der zu diesem Zeitpunkt nicht normal verteilten Hormonkonzentrationen vorgenommen werden mußte und im Vergleich zum arithmetischen Mittel $\bar{x}$ einen niedrigeren Wert ergab (s. Abb. 3 und Tabelle 7).

Zwischen der 30. und 90. Minute blieben die Hormonkonzentrationen in beiden Testreihen erhöht, danach kam es zu einem allmählichen Abfall. Im Einzeltest wurde der Ausgangswert nach 240 Minuten erreicht, im kombinierten Test lag der 240 Minuten-Wert geringfügig über dem Ausgangsniveau.

Im Einzeltest betrug der 240 Minuten-Wert $\tilde{x} = 1.6$ ng/ml (DZ 9 = 5.3 ng/ml, DZ 1 = 1.2 ng/ml), im kombinierten Test $\tilde{x} = 2.0$ ng/ml (DZ 9 = 4.5 ng/ml, DZ 1 = 1.6 ng/ml).

Zwischen beiden Hormonkonzentrationen bestand ein signifikanter Unterschied ($p < 0.010$).

Trotz der signifikanten Unterschiede zwischen den analogen Maximal- und Endwerten und der im kombinierten Test auch zu den übrigen Versuchszeitpunkten geringfügig höheren Hormonkonzentrationen war das sekretionsdynamische Verhalten unter beiden Versuchsbedingungen weitgehend identisch.

3.

Ergebnisse

3.2.

FSH nach Stimulation mit LH-RH und nach kombinierter Stimulation mit
LH-RH + TRH + Altinsulin

3.2.2.

Reaktionsflächen

Die gesamte FSH-Sekretion, berechnet als Reaktionsfläche über dem Ausgangsniveau (ng x min./ml), betrug im Einzeltest $\bar{x} = 112.3$ (DZ 9 = 351.9, DZ 1 = 36.6), im kombinierten Test $\bar{x} = 109.8$ (DZ 9 = 324.8, DZ 1 = 69.8) (s. Abb. 4 und Tabelle 8).

Zwischen beiden Werten bestand kein signifikanter Unterschied.

Die obere 95%-Vertrauensgrenze lag im Einzeltest bei 351.9, im kombinierten Test bei 324.8. Die untere 95%-Vertrauensgrenze betrug im Einzeltest 36.6, im kombinierten Test 69.8. Diese Werte stimmen jeweils mit denen des 1. bzw. 9. Dezils der beiden Testreihen überein (s. Tabelle 8).

Auch das quantitative Ausmaß der FSH-Sekretion ist somit unter beiden Testbedingungen weitgehend identisch.

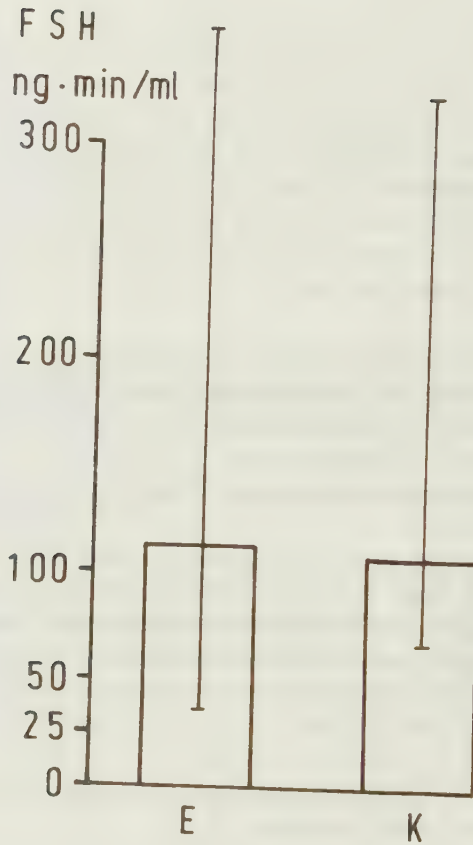


Abbildung 4

FSH-Reaktionsflächen von Stoffwechselgesunden ($n = 11$) nach alleiniger Stimulation mit 50 mcg LH-RH (E) sowie nach kombinierter Stimulation mit 50 mcg LH-RH + 200 mcg TRH + 0.15 E Altinsulin/kg KG (K). Angegeben sind das arithmetische Mittel $\bar{x}$ bzw. der Median $\tilde{x}$ sowie die 95%-Vertrauensgrenzen (s. Tabelle 8).

3.

Ergebnisse

3.3.

TSII nach Stimulation mit TRH und nach kombinierter Stimulation mit TRH + LH-RH + Altinsulin

3.3.1.

Sekretionsdynamik

Die mittleren basalen TSII-Konzentrationen betrugen im Einzeltest $\bar{x} = 0.7 \pm 0.4$ ng/ml, im kombinierten Test $\bar{x} = 0.7 \pm 0.4$ ng/ml (s. Abb. 5 und Tabelle 9 + 10).

Zwischen beiden Basalwerten bestand kein signifikanter Unterschied. Für beide Stimulationsversuche lagen somit auch hier gleiche Ausgangsbedingungen vor.

Unmittelbar nach Stimulationsbeginn kam es in beiden Testreihen zu einem steilen Anstieg der TSII-Konzentrationen. Das Maximum von $\bar{x} = 1.9 \pm 0.6$ ng/ml wurde im Einzeltest nach 30 Minuten, im kombinierten Test mit einem Wert von $\bar{x} = 2.0 \pm 0.8$ ng/ml bereits nach 20 Minuten erreicht (s. Abb. 5 und Tabelle 9 + 10).

Zwischen beiden Konzentrationen bestand kein signifikanter Unterschied.

Der absolute Anstieg (DE), gemessen als Differenz zwischen mittlerem Basalwert und mittlerem Maximalwert, betrug im Einzeltest 1.2 ng/ml, im kombinierten Test 1.3 ng/ml. Beide Anstiege waren signifikant ($p < 0.010$).

Die Konzentrationen fielen im kombinierten Test nach Erreichen der Spitzenwerte bis zur 240. Minute kontinuierlich ab. Im Einzeltest zeigte sich hingegen zwischen der 30. und 60. Minute ein diskontinuierlicher Abfall, der sich mit der nach 45 Minuten notwendig

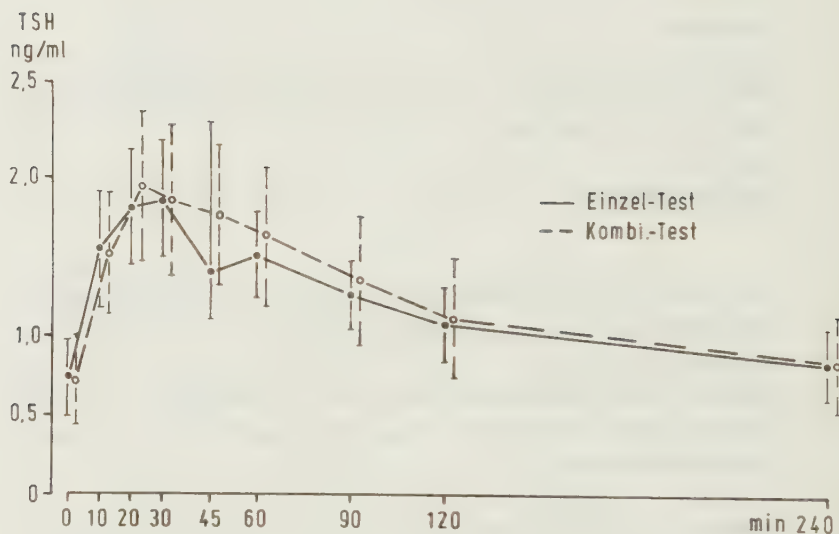


Abbildung 5

TSH-Konzentrationen von Stoffwechselgesunden ($n = 14$) nach alleiniger Stimulation mit 200 mcg TRH sowie nach kombinierter Stimulation mit 200 mcg TRH + 50 mcg LH-RH + 0.15 E Altinsulin/kg KG.

Für alle Versuchszeitpunkte sind das arithmetische Mittel $\bar{x}$ bzw. der Median $\tilde{x}$ sowie die 95%-Vertrauensgrenzen dargestellt (s. Tabelle 9 + 10).

gewordenen Berechnung des Medians bei nicht normal verteilten Stichproben dieses Zeitpunkts erklären läßt (s. Abb. 5 und Tabelle 9).

Die Endwerte nach 240 Minuten, $\bar{x} = 0.8 \pm 0.4$ ng/ml im Einzeltest und $\bar{x} = 0.8 \pm 0.5$ ng/ml im kombinierten Test, lagen unter beiden Versuchsbedingungen geringfügig über dem Ausgangsniveau.

Zwischen beiden Konzentrationen bestand kein signifikanter Unterschied.

Bei nicht signifikant unterschiedlichen Basal-, Maximal- und Endwerten war das sekretionsdynamische Verhalten unter beiden Testbedingungen weitgehend identisch.

3.

Ergebnisse

3.3.

TSH nach Stimulation mit TRH und nach kombinierter Stimulation mit TRH + LH-RH + Altinsulin

3.3.2.

Reaktionsflächen

Die gesamte TSH-Sekretion, berechnet als Reaktionsfläche über dem Ausgangsniveau (ng x min./ml), betrug im Einzeltest $\bar{x} = 131.6 \pm 41.8$, im kombinierten Test $\tilde{x} = 109.7$ (DZ 9 = 285.8, DZ 1 = 52.7) (s. Abb. 6 und Tabelle 11).

Zwischen beiden Werten bestand kein signifikanter Unterschied.

Die obere 95%-Vertrauensgrenze lag im Einzeltest bei 155.8, im kombinierten Test bei 187.3. Die untere 95%-Vertrauensgrenze betrug im Einzeltest 107.5, im kombinierten Test 62.7.

Das quantitative Ausmaß der TSH-Sekretion war unter beiden Versuchsbedingungen somit weitgehend identisch.

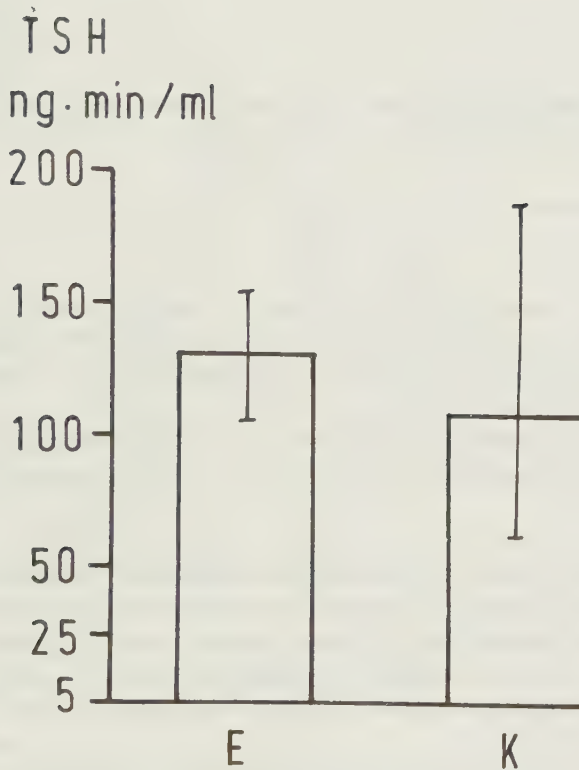


Abbildung 6

TSH-Reaktionsflächen von Stoffwechselgesunden ($n = 14$) nach alleiniger Stimulation mit 200 mcg TRH (E) sowie nach kombinierter Stimulation mit 200 mcg TRH + 50 mcg LH-RH + 0.15 E Altinsulin/kg KG (K). Angegeben sind das arithmetische Mittel $\bar{x}$ bzw. der Median $\tilde{x}$ sowie die 95%-Vertrauensgrenzen (s. Tabelle 11).

3.

Ergebnisse

3.4.

HGH nach Stimulation mit Altinsulin und nach kombinierter Stimulation mit Altinsulin + TRH + LH-RH

3.4.1.

Sekretionsdynamik

Die mittleren basalen HGH-Konzentrationen betrugen im Einzeltest $\bar{x} = 0.1$ ng/ml (DZ 9 = 7.3 ng/ml, DZ 1 = 0.0 ng/ml), im kombinierten Test $\bar{x} = 0.1$ ng/ml (DZ 9 = 0.8 ng/ml, DZ 1 = 0.0 ng/ml) (s. Abb. 7 und Tabelle 12 + 13).

Zwischen beiden Basalwerten bestand kein signifikanter Unterschied. Für Einzel- und kombinierten Test lagen somit gleiche Ausgangsbedingungen vor.

Nach Stimulation kam es im Einzeltest nach 20 Minuten, im kombinierten Test nach 30 Minuten zu einem steilen Anstieg der Hormon-Konzentrationen. Das Maximum wurde in beiden Testreihen nach 60 Minuten erreicht. Im Einzeltest betrug die Spitzenkonzentration $\bar{x} = 23.7 \pm 13.7$ ng/ml, im kombinierten Test $\bar{x} = 24.6 \pm 11.4$ ng/ml (s. Abb. 7 und Tabelle 12 + 13).

Zwischen beiden Maximalwerten bestand kein signifikanter Unterschied.

Der absolute Anstieg (DE), gemessen als Differenz zwischen den mittleren Basal- und Maximalwerten, betrug im Einzeltest 23.6 ng/ml, im kombinierten Test 24.5 ng/ml. Beide Anstiege waren signifikant ($p < 0.010$).

Die Hormonkonzentrationen blieben im Einzeltest zwischen 60 und 90 Minuten plateauartig erhöht, danach fielen sie bis zum Endwert kontinuierlich ab. Im kombinierten Test kam es bereits nach der 60.

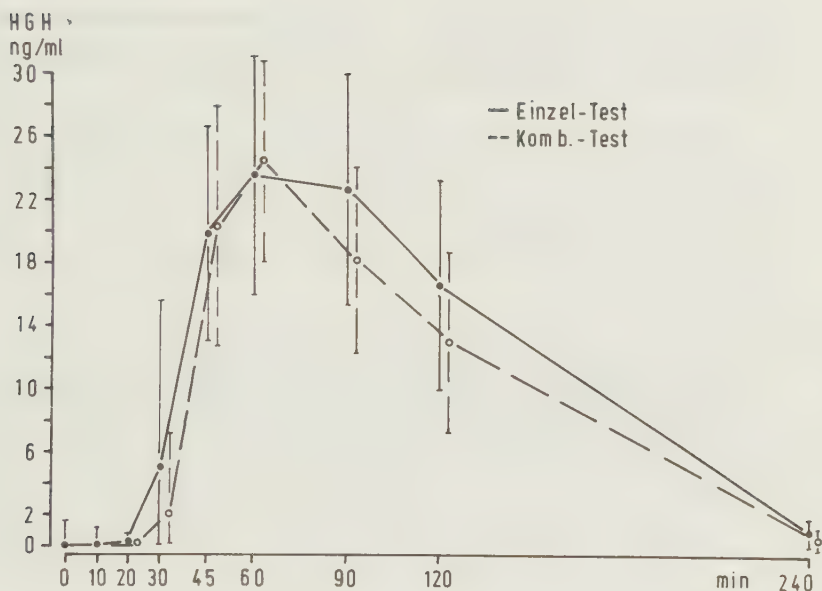


Abbildung 7

HGH-Konzentrationen von Stoffwechselgesunden ($n = 15$) nach alleiniger Stimulation mit 0.15 E Altinsulin/kg KG sowie nach kombinierter Stimulation mit 0.15 E Altinsulin/kg KG + 200 mcg TRH + 50 mcg LH-RH. Für alle Versuchszeitpunkte sind das arithmetische Mittel $\bar{x}$ bzw. der Median $\tilde{x}$ sowie die 95%-Vertrauensgrenzen dargestellt (s. Tabelle 12 + 13).

Minute zu einem kontinuierlichen Abfall der HGH-Konzentrationen. Die Endwerte nach 240 Minuten lagen unter beiden Versuchsbedingungen geringfügig über dem Ausgangsniveau (s. Abb. 7 und Tabelle 12 + 13).

Im Einzeltest betrug der 240 Minuten-Wert $\bar{x} = 1.1$ ng/ml (DZ 9 = 5.6 ng/ml, DZ 1 = 0.1 ng/ml), im kombinierten Test $\bar{x} = 0.5$ ng/ml (DZ 9 = 1.7 ng/ml, DZ 1 = 0.0 ng/ml).

Zwischen beiden Konzentrationen bestand ein signifikanter Unterschied ($0.050 > p > 0.010$).

Das sekretionsdynamische Verhalten war in beiden Testreihen bei nicht signifikant unterschiedlichen Basal- und Maximal-Konzentrationen trotz signifikanter Unterschiede bei den Endkonzentrationen weitgehend identisch.

3. ,

Ergebnisse

3.4.

HGH nach Stimulation mit Altinsulin und nach kombinierter Stimulation mit Altinsulin + TRH + LH-RH

3.4.2.

Reaktionsflächen

Die gesamte HGH-Sekretion, berechnet als Reaktionsfläche über dem Ausgangsniveau (ng x min./ml), betrug im Einzeltest $\bar{x} = 2824.8 \pm 1765.3$, im kombinierten Test $\bar{x} = 2479.5 \pm 1508.8$ (s. Abb. 8 und Tabelle 14). Zwischen beiden Werten bestand kein signifikanter Unterschied.

Die obere 95%-Vertrauensgrenze lag im Einzeltest bei 5802.4, im kombinierten Test bei 3315.0. Die untere 95%-Vertrauensgrenze betrug im Einzeltest 1847.3, im kombinierten Test 1644.0.

Das quantitative Ausmaß der HGH-Sekretion war somit unter beiden Versuchsbedingungen weitgehend identisch.

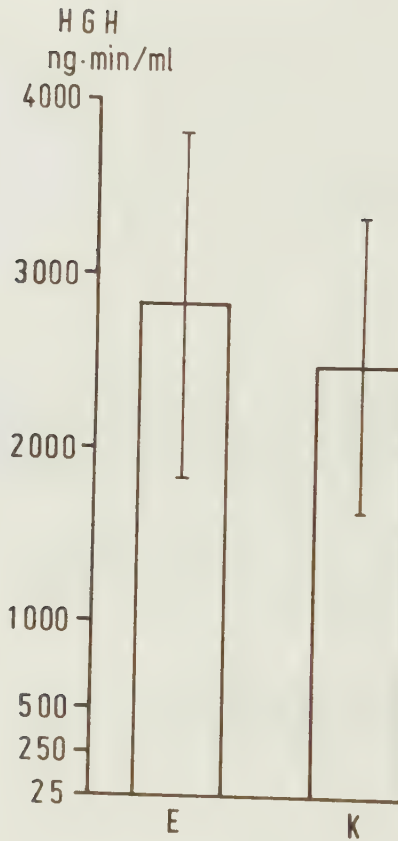


Abbildung 8

HGH-Reaktionsflächen von Stoffwechselgesunden ($n = 15$) nach alleiniger Stimulation mit 0.15 E Altinsulin/kg KG (E) sowie nach kombinierter Stimulation mit 0.15 E Altinsulin/kg KG + 200 mcg TRH + 50 mcg LH-RH (K). Angegeben sind das arithmetische Mittel $\bar{x}$ bzw. der Median $\tilde{x}$ sowie die 95%-Vertrauensgrenzen (s. Tabelle 14).

3.

Ergebnisse

3.5.

Cortisol nach Stimulation mit Altinsulin und nach kombinierter Stimulation mit Altinsulin + TRH + LH-RH

3.5.1.

Sekretionsdynamik

Die mittleren basalen Cortisol-Konzentrationen betrugen im Einzeltest $\bar{x} = 10.8 \pm 4.4$ mcg/100 ml, im kombinierten Test $\bar{x} = 10.8 \pm 5.6$ mcg/100 ml (s. Abb. 9 und Tabelle 15 + 16).

Zwischen beiden Basalwerten bestand kein signifikanter Unterschied. Für Einzel- und kombinierten Test lagen somit gleiche Ausgangsbedingungen vor.

Nach Stimulationsbeginn fielen die Konzentrationen zunächst in beiden Testreihen geringfügig ab. Der Anstieg der Cortisol-Werte erfolgte im Einzeltest nach 20 Minuten, im kombinierten Test nach 30 Minuten. Das Maximum wurde in beiden Versuchsreihen nach 60 Minuten erreicht und betrug im Einzeltest $\bar{x} = 25.9 \pm 5.5$ mcg/100 ml, im kombinierten Test $\bar{x} = 25.0 \pm 6.3$ mcg/100 ml (s. Abb. 9 und Tabelle 15 + 16).

Zwischen beiden Maximalwerten bestand kein signifikanter Unterschied.

Der absolute Anstieg (DE), gemessen als Differenz zwischen mittlerem Basal- und mittlerem Maximalwert, betrug im Einzeltest 15.1 mcg/100 ml, im kombinierten Test 14.2 mcg/100 ml. Beide Anstiege waren signifikant ($p < 0.010$).

Nach Erreichen der Spitzenkonzentrationen fielen die Cortisol-Spiegel kontinuierlich auf das Ausgangsniveau ab, das unter beiden Testbedingungen nach 240 Minuten erreicht wurde.

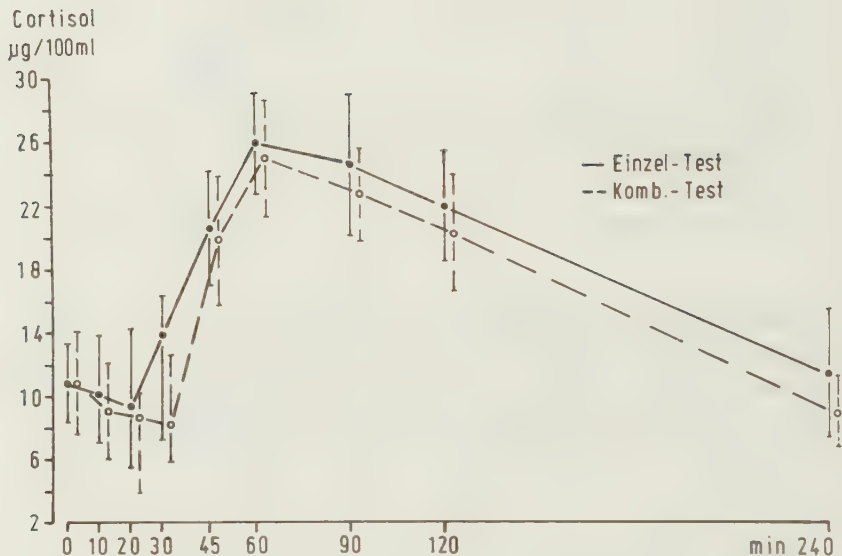


Abbildung 9

Cortisol-Konzentrationen von Stoffwechselgesunden ($n = 14$) nach alleiniger Stimulation mit 0.15 E Altinsulin/kg KG sowie nach kombinierter Stimulation mit 0.15 E Altinsulin + 200 mcg TRII + 50 mcg LII-RH.

Für alle Versuchszeitpunkte sind das arithmetische Mittel $\bar{x}$ bzw. der Median $\tilde{x}$ sowie die 95%-Vertrauensgrenzen dargestellt (s. Tabelle 15 + 16).

Die Endwerte nach 240 Minuten betrugen im Einzeltest $\bar{x} = 11.3 \pm 6.9$ mcg/100 ml, im kombinierten Test $\bar{x} = 8.9 \pm 3.8$ mcg/100 ml.

Zwischen beiden Hormonkonzentrationen bestand kein signifikanter Unterschied.

Obwohl die Konzentrationen im kombinierten Test mit Ausnahme des 0 Minuten-Wertes zu allen Zeitpunkten unter denen des Einzeltestes lagen, war die Sekretionsdynamik weitgehend identisch. Basal-, End- und Maximal-Werte wiesen unter beiden Versuchsbedingungen keine signifikanten Unterschiede auf.

3.

Ergebnisse

3.5.

Cortisol nach Stimulation mit Altinsulin und nach kombinierter Stimulation mit Altinsulin + TRH + LH-RH

3.5.2.

Reaktionsflächen

Die gesamte Cortisol-Sekretion, berechnet als Reaktionsfläche über dem Ausgangsniveau ($\text{mcg} \times \text{min.}/100 \text{ ml}$), betrug im Einzeltest $\bar{x} = 2557.4 \pm 673.1$, im kombinierten Test $\bar{x} = 2371.8 \pm 806.0$ (s. Abb. 10 und Tabelle 17).

Zwischen beiden Werten bestand kein signifikanter Unterschied.

Die obere 95%-Vertrauensgrenze lag im Einzeltest bei 2946.0, im kombinierten Test bei 2837.2, die untere 95%-Vertrauensgrenze im Einzeltest bei 2168.8, im kombinierten Test bei 1906.5.

Die Sekretionsantwort nach einzeln und kombinierter Hypophysen-Stimulation war somit unter beiden Versuchsbedingungen weitgehend identisch.

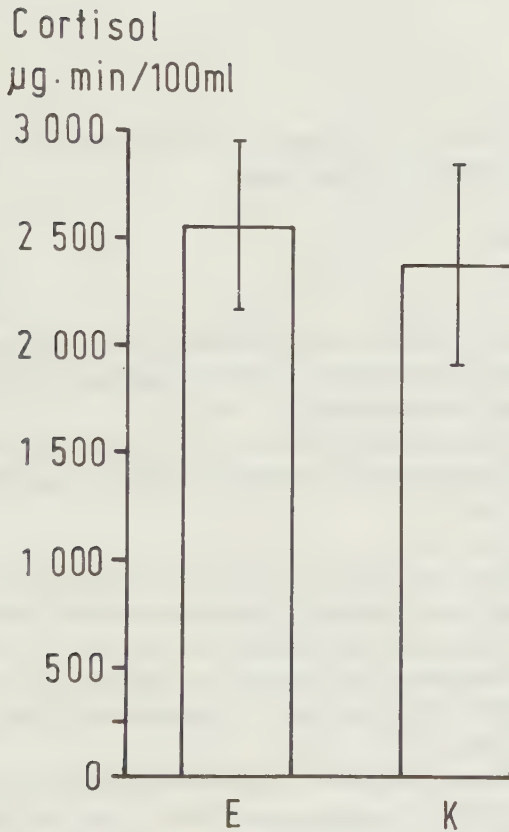


Abbildung 10

Cortisol-Reaktionsflächen von Stoffwechselgesunden ($n = 14$) nach alleiniger Stimulation mit $0.15 \text{ E Altinsulin/kg KG}$ (E) sowie nach kombinierter Stimulation mit $0.15 \text{ E Altinsulin/kg KG} + 200 \text{ mcg TRH} + 50 \text{ mcg LH-RH}$ (K). Angegeben sind das arithmetische Mittel $\bar{x}$ bzw. der Median $\tilde{x}$ sowie die 95%-Vertrauensgrenzen (s. Tabelle 17).

3.

Ergebnisse

3.6.

Glucose nach Stimulation mit Altinsulin und nach kombinierter
Stimulation mit Altinsulin + TRH + LH-RH

3.6.1.

Sekretionsdynamik

Die mittleren basalen Glucose-Konzentrationen im Serum betrugen im Einzeltest $\bar{x} = 87 \pm 12$ mg/100 ml, im kombinierten Test $\bar{x} = 87 \pm 11$ mg/100 ml (s. Abb. 11 und Tabelle 18 + 19).

Zwischen beiden basalen Konzentrationen bestand kein signifikanter Unterschied. Für beide Stimulationsversuche lagen somit gleiche Ausgangsbedingungen vor.

In beiden Testreihen kam es bereits nach 10 Minuten zu einem deutlichen Abfall des Glucose-Spiegels, die niedrigsten Werte wurden übereinstimmend nach 30 Minuten erreicht. Die zu diesem Zeitpunkt gemessenen Glucose-Konzentrationen betrugen im Einzeltest $\bar{x} = 32 \pm 13$ mg/100 ml, im kombinierten Test $\bar{x} = 32 \pm 11$ mg/100 ml (s. Abb. 11 und Tabelle 18 + 19).

Zwischen beiden Werten bestand kein signifikanter Unterschied.

Die absolute Konzentrationsminderung (DE), gemessen als Differenz zwischen mittlerem Basal- und mittlerem Minimalwert, betrug in Einzel- und kombiniertem Test jeweils 55 mg/100 ml. Das Abfallen der Glucose-Konzentrationen war in beiden Testreihen signifikant ($p < 0.010$).

Die Mechanismen der Gegenregulation setzten bereits nach 20 Minuten ein, erkennbar an dem zwischen der 20. und 30. Minute geringer werdendem Abfall der Glucose-Konzentrationen. In der Folgezeit stiegen die Blutzuckerwerte unter beiden Testbedingungen kontinuierlich an

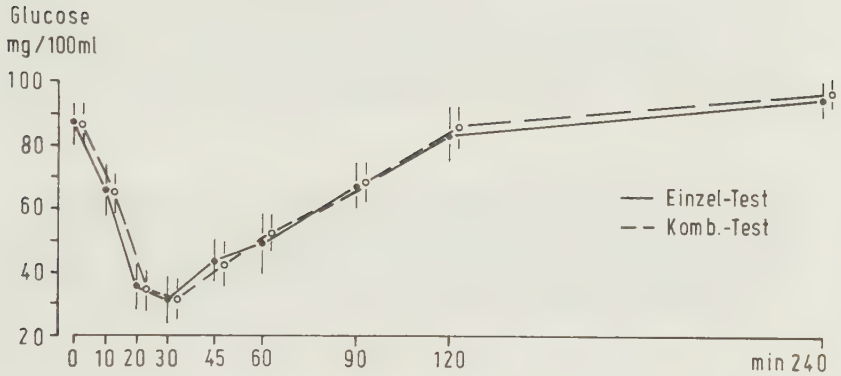


Abbildung 11

Glucose-Konzentrationen von Stoffwechselgesunden ($n = 15$) nach alleiniger Stimulation mit 0.15 E Altinsulin/kg KG sowie nach kombinierter Stimulation mit 0.15 E Altinsulin/kg KG + 200 mcg TRH + 50 mcg LH-RH. Für alle Versuchszeitpunkte sind das arithmetische Mittel $\bar{x}$ bzw. der Median $\tilde{x}$ sowie die 95%-Vertrauensgrenzen dargestellt (s. Tabelle 18 + 19).

und erreichten das Ausgangsniveau nach 120 Minuten.

Die nach 240 Minuten gefundenen Endkonzentrationen, $\bar{x} = 95 \pm 10$ mg/100 ml im Einzeltest und $\bar{x} = 97 \pm 8$ mg/100 ml im kombinierten Test, lagen geringfügig über den Basalwerten.

Zwischen beiden Konzentrationen bestand kein signifikanter Unterschied.

Da unter beiden Testbedingungen eine ausreichend lange Hypoglykämie-Dauer von mehr als 10 Minuten und Konzentrationen von weniger als 50 mg/100 ml erreicht wurden, waren die Voraussetzungen für eine effektive Stimulation gegeben.

3.

Ergebnisse

3.6.

Glucose nach Stimulation mit Altinsulin und nach kombinierter Stimulation mit Altinsulin + TRH + LH-RH

3.6.2.

Reaktionsflächen

Das quantitative Ausmaß der Hypoglykämie, berechnet als Reaktionsfläche unter dem Ausgangsniveau ($\text{mg} \times \text{min.}/100 \text{ ml}$), betrug im Einzeltest $\bar{x} = 5775.0 \pm 3462.7$, im kombinierten Test $\bar{x} = 5643.0 \pm 2923.4$. (s. Abb. 12. und Tabelle 20).

Zwischen beiden Werten bestand kein signifikanter Unterschied.

Die obere 95%-Vertrauensgrenze lag im Einzeltest bei 7692.6, im kombinierten Test bei 7261.9. Die untere 95%-Vertrauensgrenze betrug im Einzeltest 3857.4, im kombinierten Test 4024.1.

Das quantitative Ausmaß der insulininduzierten Hypoglykämie war in beiden Testreihen weitestgehend identisch. Für beide Stimulationsversuche waren somit gleiche Voraussetzungen für eine ausreichende HGH- und Cortisol-Sekretion gegeben.

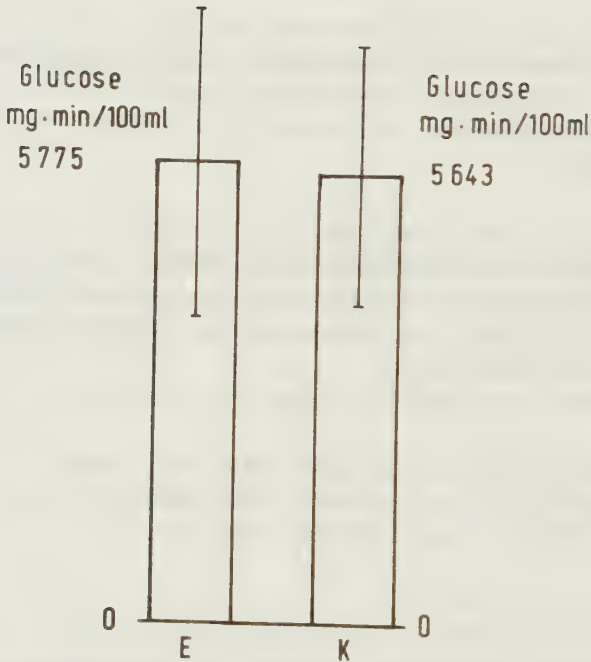


Abbildung 12

Glucose-Reaktionsflächen von Stoffwechselgesunden ($n = 15$) nach alleiniger Stimulation mit 0.15 E Altinsulin/kg KG (E) sowie nach kombinierter Stimulation mit 0.15 E Altinsulin/kg KG + 200 mcg TRH + 50 mcg LH-RH (K). Angegeben sind das arithmetische Mittel $\bar{x}$ bzw. der Median $\tilde{x}$ sowie die 95%-Vertrauensgrenzen (s. Tabelle 20).

3.

Ergebnisse

3.7.

Trijodthyronin (T3) nach Stimulation mit TRH und nach kombinierter Stimulation mit TRH + LM-RH + Altinsulin

3.7.1.

Sekretionsdynamik

Die mittleren basalen Trijodthyronin-Konzentrationen betrugen im Einzeltest $\bar{x} = 103 \pm 31$ ng/100 ml, im kombinierten Test $\bar{x} = 110 \pm 23$ ng/100 ml (s. Abb. 13 und Tabelle 21 + 22).

Zwischen beiden Basalwerten bestand kein signifikanter Unterschied. Somit lagen für beide Stimulationsversuche gleiche Ausgangsbedingungen vor.

Im Einzeltest kam es nach 45 Minuten zu einem kontinuierlichen Anstieg der T3-Konzentrationen mit einem Maximalwert nach 120 Minuten. Der Anstieg im kombinierten Test erfolgte bereits nach 20 Minuten, das Maximum wurde wieder nach 120 Minuten erreicht. Die gemessene maximale T3-Konzentration betrug im Einzeltest $\bar{x} = 130 \pm 33$ ng/100 ml, im kombinierten Test $\bar{x} = 149 \pm 36$ ng/100 ml (s. Abb. 13 und Tabelle 21 + 22).

Zwischen beiden Werten bestand kein signifikanter Unterschied.

Der absolute Anstieg (DE), gemessen als Differenz zwischen den mittleren Basal- und Maximalwerten, betrug im Einzeltest 27 ng/100 ml, im kombinierten Test 39 ng/100 ml. Beide Anstiege waren signifikant ($p < 0,010$).

In beiden Testreihen kam es nach Erreichen des Maximalwertes zu einem gleichmäßigen Abfall der T3-Konzentrationen. Die Endwerte nach 240 Minuten, $\bar{x} = 114 \pm 25$ ng/100 ml im Einzeltest und $\bar{x} = 129$ ng/100

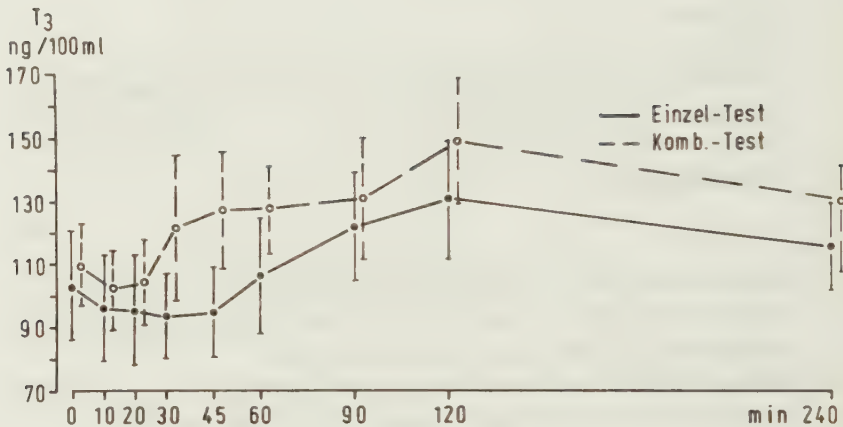


Abbildung 13

Trijodthyronin(T₃)-Konzentrationen von Stoffwechselgesunden (n = 15) nach alleiniger Stimulation mit 200 mcg TRH sowie nach kombinierter Stimulation mit 200 mcg TRH + 50 mcg LH-RH + 0.15 E Altinsulin/kg KG. Für alle Versuchszeitpunkte sind das arithmetische Mittel $\bar{x}$ bzw. der Median $\tilde{x}$ sowie die 95%-Vertrauensgrenzen dargestellt (s. Tabelle 21 + 22).

ml (DZ 9 = 190 ng/100 ml, DZ 1 = 90 ng/100 ml) im kombinierten Test, lagen geringfügig über den basalen Konzentrationen.

Zwischen beiden Werten bestand ein signifikanter Unterschied ($0.050 > p > 0.010$).

Nach intravenöser Applikation von 200 mcg TTHI kam es also nicht nur zu einem signifikanten Anstieg der TSH-Werte, sondern auch zu einem signifikanten Anstieg der T₃-Konzentrationen. Hierbei zeigte sich, daß das Maximum der T₃-Sekretion 90 bis 100 Minuten nach dem Gipfel der TSH-Freisetzung erfolgte. Die Sekretionsdynamik war in beiden Testreihen weitgehend identisch.

3.

Ergebnisse

3.8.

Thyroxin (T_4) nach Stimulation mit TRH und nach kombinierter Stimulation mit TRH + LH-RH + Altinsulin

3.8.1.

Sekretionsdynamik

Die mittleren basalen Thyroxin-Konzentrationen betrugen im Einzeltest $\bar{x} = 7.4 \pm 2.0$ mcg/100 ml, im kombinierten Test $\bar{x} = 6.6 \pm 1.5$ mcg/100 ml (s. Abb. 14 und Tabelle 23 + 24).

Zwischen beiden basalen Konzentrationen bestand kein signifikanter Unterschied. Für beide Stimulationsversuche lagen somit gleiche Ausgangsbedingungen vor.

Die Hormonkonzentrationen wiesen im Einzeltest während des gesamten Beobachtungszeitraums nur geringfügige Schwankungen auf. Der höchste Wert wurde bereits nach 10 Minuten mit $\bar{x} = 7.9 \pm 2.0$ mcg/100 ml gemessen.

Im kombinierten Test fielen die Thyroxin-Werte zunächst ab, nach 45 Minuten kam es jedoch zu einem kontinuierlichen Anstieg der Konzentrationen. Das Maximum von $\bar{x} = 10.0 \pm 2.2$ mcg /100 ml wurde nach 240 Minuten erreicht (s. Abb. 14 und Tabelle 23 + 24).

Zwischen beiden Maximalwerten bestand ein signifikanter Unterschied ($p < 0.010$).

Der absolute Anstieg der T_4 -Konzentrationen, gemessen als Differenz zwischen mittlerem Basal- und Maximalwert, betrug im Einzeltest 0.5 mcg/100 ml, im kombinierten Test 3.4 mcg/100 ml. Signifikant war lediglich der Anstieg im kombinierten Test ($p < 0.010$).

Die Endwerte nach 240 Minuten, $\tilde{x} = 7.8$ mcg/100 ml (DZ 9 = 10.6 mcg/

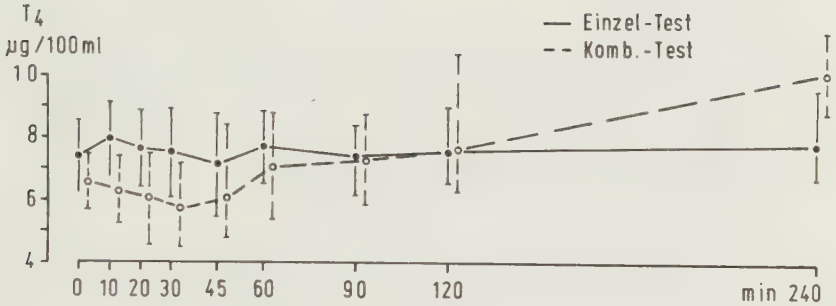


Abbildung 14

Thyroxin(T_4)-Konzentrationen von Stoffwechselgesunden ($n = 14$) nach alleiniger Stimulation mit 200 mcg TRH sowie nach kombinierter Stimulation mit 200 mcg TRH + 50 mcg LH-RH + 0.15 E Altinsulin/kg KG. Für alle Versuchszeitpunkte sind das arithmetische Mittel $\bar{x}$ bzw. der Median $\tilde{x}$ sowie die 95%-Vertrauensgrenzen dargestellt (s. Tabelle 23 + 24).

100 ml, $DZ\ 1 = 6.1\text{ mcg}/100\text{ ml}$) im Einzeltest und $\bar{x} = 10.0 \pm 2.2\text{ mcg}/100\text{ ml}$ im kombinierten Test wiesen einen signifikanten Unterschied auf ($p < 0.010$).

Nach intravenöser Applikation von 200 mcg TMI kam es im Gegensatz zur T₃-Reaktion unter beiden Testbedingungen zu einem unterschiedlichen Sekretionsverhalten, wobei lediglich im kombinierten Test ein signifikanter Anstieg der Thyroxin-Werte erkennbar war.

3. ,

Ergebnisse

3.9.

Testosteron nach Stimulation mit LII-RII und nach kombinierter Stimulation mit LII-RII + TRII + Altinsulin

3.9.1.

Sekretionsdynamik

Die unter beiden Testbedingungen gemessenen Basal-, Maximal- und Endwerte wiesen keine signifikanten Unterschiede auf.

In beiden Stimulationsversuchen blieb ein signifikanter Anstieg der Testosteron-Konzentrationen während des gesamten Beobachtungszeitraums aus (s. Abb. 15 und Tabelle 25 + 26).

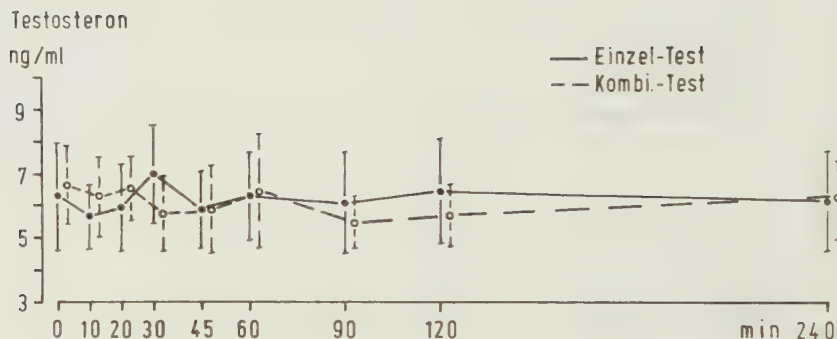


Abbildung 15

Testosteron-Konzentrationen von Stoffwechselgesunden ($n = 11$) nach alleiniger Stimulation mit 50 mcg LH-RH sowie nach kombinierter Stimulation mit 50 mcg LH-RH + 200 mcg TRH + 0.15 E Altinsulin/kg KG. Für alle Versuchszeitpunkte sind das arithmetische Mittel $\bar{x}$ bzw. der Median $\tilde{x}$ sowie die 95%-Vertrauensgrenzen dargestellt (s. Tabelle 25 + 26).

4.

Diskussion

Die Untersuchungen an Stoffwechselgesunden haben gezeigt, daß die Releasing-Hormone LH/FSH-RH und TRH eine meßbare Freisetzung der hypophysären Hormone LH, FSH und TSH bewirken. Die Reaktion des Hypophysenvorderlappens ist nicht nur bei isolierter Anwendung der Releasing-Hormone, sondern auch unter der Bedingung einer gleichzeitig durchgeführten Insulin-Hypoglykämie nachzuweisen. Wie die Berechnung der Reaktionsflächen ergab, ist das Ausmaß der LH-, FSH-, TSH-, HGH- und Cortisol-Sekretion nach einzeln und kombiniert durchgeführter Stimulation weitgehend identisch. Hieraus ergibt sich für klinisch-diagnostische Belange der Vorteil einer wesentlichen Zeitersparnis. Während bei getrennter Anwendung der Releasing-Hormone und der durch Insulin induzierten Hypoglykämie unter klinischen Bedingungen ein Zeitaufwand von mindestens 3 Tagen erforderlich ist, lassen sich die hypophysären Hormonreserven bei kombiniert durchgeführter Stimulation mit einer einzigen Untersuchung erfassen. Klinische Erfahrungen während der letzten Jahre haben gezeigt, daß der kombinierte Hypophysen-Stimulationstest unter ärztlicher Aufsicht auch ambulant durchgeführt werden kann. Für eine Universitäts-Klinik bedeutet dies beispielsweise, daß der Pflege-satz für 2 Tage in Höhe von ca. 380.- eingespart werden kann.

Dem sekretionsdynamischen Verhalten der hypophysären Hormone ist zu entnehmen, daß bei kombinierter Anwendung von Releasing-Hormonen und Insulin-Hypoglykämie der zeitliche Ablauf der Hormonfreisetzung der gleiche ist wie unter isolierter Stimulation. In Übereinstimmung mit den Untersuchungsergebnissen anderer Arbeitsgruppen werden die Maxima der Hormonkonzentrationen für LH nach 30 Minuten (25,42,92,93,99), für FSH nach 60 Minuten (23,25,42,93), für TSH zwischen 20 und 30 Minuten (23,99), für HGH (23,42,92,93,99) und für Cortisol (1,6,11,23,42,54,93) jeweils nach 60 Minuten erreicht. Ein direkter Vergleich der von den

verschiedenen Autoren ermittelten Konzentrationen ist aufgrund der z.T. unterschiedlichen Arbeitsbedingungen der einzelnen Laboratorien nur bedingt möglich. Die Ausgangskonzentrationen der Hormone werden sowohl nach getrennter als auch kombiniert durchgeführter Stimulation zumeist erst nach 240 Minuten wieder erreicht. Dieser Sekretionsverlauf wirft die Frage nach den diagnostisch wichtigsten Untersuchungszeitpunkten auf. Für eine zuverlässige Beurteilung des sekretorischen Potentials wäre es aufgrund der beobachteten Sekretionsdynamik erforderlich, alle Zeitpunkte bis zum Ende der 4stündigen Versuchsperiode zu berücksichtigen. Dies hätte den Vorteil einer quantitativen Aussage. Für orientierende Untersuchungen indessen würde es genügen, die Zeitpunkte der basalen und maximalen Hormonsekretion zu berücksichtigen.

Untersuchungen anderer Arbeitsgruppen über einzeln und kombiniert angewandte Stimulationen liegen zum Teil nur bis zu einem Zeitraum von 120 Minuten vor (8,13,19,23,42,85,93,99,100). Damit ist jedoch nur eine eingeschränkte Aussage zum quantitativen Ausmaß der Hormonsekretion möglich. Angaben über Berechnungen von Reaktionsflächen nach einzeln wie auch kombiniert durchgeführter Hypophysen-Stimulation liegen bislang nicht vor. Für Normalpersonen wurden lediglich von Becker (3) Mittelwertflächen der LH- und FSH-Reaktion bestimmt. Auch diesen Berechnungen lag nur ein Versuchszeitraum von 120 Minuten zugrunde. Eine zuverlässigere Aussage zum quantitativen Ausmaß der Hormonsekretion ist durch die in der vorliegenden Arbeit durchgeführte Berechnung der korrigierten Reaktionsflächen über einen Zeitraum von 240 Minuten möglich. Die mit den angewandten Stimulationen erzielten Ergebnisse können für vergleichende Untersuchungen nur einen orientierenden Hinweis geben. Daher wird man bei der Anwendung eines derartigen Testverfahrens gezwungen sein, für die jeweils angewandte Methodik eigene Vergleichswerte an endokrin Gesunden zugrunde zu legen. Daß dies einen nicht unerheblichen Zeit- und Kostenaufwand bedeutet, versteht sich aus all den Schwierigkeiten, mit denen radio-immunologische Hormonanalysen zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch behaftet sind. Ringversuche der Deutschen

Gesellschaft für klinische Chemie haben beispielsweise gezeigt, daß die in verschiedenen Laboratorien selbst mit den gleichen Testansätzen gemessenen Hormon-Konzentrationen derzeit noch erheblich differieren. Besonders große Schwierigkeiten ergeben sich bei den TSH-Bestimmungen. Unterschiedliche Testansätze und Standards führen in verschiedenen Laboratorien nicht selten zu Ergebnissen, die sich kaum miteinander vergleichen lassen. Aus den bislang durchgeführten Ringversuchen ging auch hervor, daß Messungen der FSH-Konzentrationen zu sehr unterschiedlichen Resultaten führten. Geringere Diskrepanzen ergaben sich beim Vergleich von LH-Bestimmungen. Kaum vergleichbar sind die in verschiedenen Laboratorien mit unterschiedlichen Methoden ermittelten HGH-Konzentrationen. Demgegenüber kann Cortisol derzeit trotz verschiedener Untersuchungsverfahren mit relativ guter Richtigkeit und Präzision bestimmt werden. Günstig fielen auch die Vergleiche der bei den Ringversuchen von verschiedenen Laboratorien ermittelten T3- und T4-Konzentrationen aus. Jedoch variieren auch diese Ergebnisse in Abhängigkeit vom jeweils eingesetzten Kit. Für bessere Übereinstimmungen müßte einerseits eine Standardisierung der Kits, andererseits aber auch eine sorgfältigere Handhabung der Analytik gefordert werden. Die oben genannten Schwierigkeiten zwingen somit letztlich jedes Laboratorium, den Arbeitsaufwand für die Erstellung laboreigener Normalwerte in Kauf zu nehmen. Auch hierbei sollte auf ein sorgfältig standardisiertes Vorgehen geachtet werden.

Die für die HGH- und Cortisol-Freisetzung erforderliche Insulin-Hypoglykämie muß sich stets am Körpergewicht des Patienten orientieren. Im allgemeinen genügt eine Insulindosis von 0.10 bis 0.15 E/kg KG (1,6,42,92, 93,99). Hiermit gelingt es in der Regel, die Glucose-Konzentrationen unter 50 mg/100 ml zu senken und über einen Zeitraum von mindestens 10 Minuten auf diesem Niveau zu halten (6,92). Die zuverlässige Interpretation der Cortisol-Reaktion setzt die Berücksichtigung der zirkadianen Sekretionsdynamik voraus. Der Test wird deshalb nach Möglichkeit zum Zeitpunkt der maximalen Hormonfreisetzung, die zwischen 06.00 h und 08.00 h erfolgt, beginnen. Der in den meisten Kliniken auf 08.00 h festgesetzte Zeitpunkt

des Untersuchungsbeginns sollte nicht überschritten werden.

Besondere Dosierungsprobleme können sich bei Patienten mit Diabetes mellitus, Fettsucht, Cushing-Syndrom, Akromegalie und Verdacht auf hypothalamisch-hypophysäre Erkrankungen ergeben. In solchen Fällen kann die Diagnose durch eine falsch dosierte Insulin-Hypoglykämie nicht mit der notwendigen Zuverlässigkeit gestellt werden. Bei Kranken mit Diabetes mellitus, darüber hinaus aber auch bei Patienten mit Cushing-Syndrom, Fettsucht und Akromegalie wird eine höhere Dosierung von 0.20 bis 0.30 E Altinsulin/kg KG empfohlen (6,44,92). Eine geringere Dosis von zunächst nicht mehr als 0.10 E Altinsulin/kg KG sollte hingegen bei Patienten mit Verdacht auf eine hypothalamisch-hypophysäre Insuffizienz verabreicht werden. Hypoglykämische Episoden infolge fehlender Gegenregulationen können somit vermieden werden. Sollte in diesen Fällen keine ausreichende Insulin-Hypoglykämie erreicht werden, muß der Test wiederholt und die verabreichte Dosis zunächst um 0.05 E Altinsulin/kg KG erhöht werden. Kontraindiziert ist der Insulin-Hypoglykämie-Test bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit und Zerebralsklerose (6). Vorsicht ist auch bei älteren Patienten angezeigt. Als Altersgrenze gilt im allgemeinen das 60. Lebensjahr. Maßgebend ist jedoch der Gesundheitszustand jedes einzelnen Patienten. Bei fehlenden Hinweisen auf arterielle Durchblutungsstörungen und bei intakten Organfunktionen kann die starre Altersgrenze von 60 Jahren unter der Voraussetzung einer sorgfältig gestellten Indikation gegebenenfalls auch überschritten werden.

Die in der vorliegenden Arbeit gemessenen basalen Cortisol-Konzentrationen bei Normalpersonen von $\bar{x} = 10.8 \pm 4.4$ mcg/100 ml im Einzeltest und $\bar{x} = 10.8 \pm 5.6$ mcg/100 ml im kombinierten Test stimmen mit den Angaben von Bethge, Kley und Wiegelmann (6,42,93) überein. Auch die nach Applikation von 0.15 E Altinsulin/kg KG gemessenen Maxima von $\bar{x} = 25.9 \pm 5.5$ mcg/100 ml im Einzeltest und $\bar{x} = 25.0 \pm 6.3$ mcg/100 ml im kombinierten Test entsprechen den von der Düsseldorfer Arbeitsgruppe angegebenen Werten bei endokrinologisch gesunden Probanden. Die gleichzeitig berechneten Reaktionsflächen (mcg x min./100 ml), $\bar{x} = 2557.4 \pm 673.1$ im Einzeltest und $\bar{x} = 2371.8 \pm 806.0$ im kombinierten Test, wiesen keinen signifikanten

Unterschied auf. Vergleichswerte hierzu liegen in der Literatur bislang nicht vor.

Bei der Beurteilung der durch Insulin-Hypoglykämie provozierten HGH-Reaktion muß ebenfalls der Einfluß von Sollwert-Variationen und Störgrößen berücksichtigt werden. Im Gegensatz zur Cortisol-Sekretion werden die Spitzenwerte der HGH-Freisetzung während der Nachtstunden erreicht (31, 67). Die bei Gesunden nachweisbaren HGH-Konzentrationen sind relativ niedrig. Hieraus ergibt sich, daß die Abgrenzung eines pathologischen Sekretionsverhaltens nicht allein auf der Beurteilung von Basalwerten beruhen darf. Entscheidend ist vielmehr der durch Insulin-Hypoglykämie erreichte Anstieg der Hormon-Konzentrationen (92). Ausnahmen ergeben sich gelegentlich bei floriden Akromegalien mit bereits basal stark erhöhten HGH-Werten. Darüber hinaus ist bekannt, daß die basalen HGH-Konzentrationen bei Frauen höher sind als bei Männern (45,62). Die in der Literatur angegebenen Werte können beim weiblichen Geschlecht bis zu 10 ng/ml, beim männliche Geschlecht bis zu 4 ng/ml betragen. Die eigenen bei Männern durchgeführten Messungen haben gezeigt, daß die basalen HGH-Spiegel bei der Mehrzahl der Probanden unter 1 ng/ml lagen. Zwei höhere Werte von 7 ng/ml und 12 ng/ml weisen darauf hin, daß im Einzelfall auch die HGH-Sekretion Streßeinflüssen unterliegen kann (16). Diese Beobachtung stimmt mit Befunden anderer Autoren überein, die unter ambulanten Untersuchungsbedingungen bei Männern maximale basale HGH-Konzentrationen bis zu 20 ng/ml und bei Frauen bis zu 50 ng/ml feststellen konnten, während unter Ruhe-Bedingungen die Hormonkonzentrationen in beiden Gruppen 5 ng/ml nicht überstiegen (14). Zudem können die HGH-Konzentrationen durch exogene Faktoren modifiziert werden. Nach Nahrungskarenz von mehr als 15 Stunden kommt es zu einem Anstieg der HGH-Spiegel, wobei körperliche Aktivität diesen Effekt verstärkt (32,44). Auch nach Proteinzufuhr kann die HGH-Konzentration im Serum ansteigen (32). Demgegenüber fallen die HGH-Werte nach i.v. und oraler Gabe von Glucose ab (44, 71,92). Diese Einflüsse zeigen, daß auch die Beurteilung der HGH-Sekretion unter den standardisierten Bedingungen der Insulin-Hypoglykämie

nach vorausgegangener Nachtruhe erfolgen muß. Für die Insulin-Dosierung und für die Kontraindikationen dieses Provokationsverfahrens gelten die gleichen Richtlinien, die bei der Diskussion der insulininduzierten Cortisol-Sekretion besprochen wurden.

Die Konzentrationen des Wachstumshormons unterscheiden sich auch in Abhängigkeit vom Lebensalter. Die höchsten Werte finden sich bei Neugeborenen. Im Nabelvenenblut lassen sich mittlere HGH-Werte von 60 ng/ml nachweisen (32,62). Innerhalb einer Woche fallen diese Konzentrationen auf weniger als 20 ng/ml ab. Bis zur Pubertät bleiben die Werte erhöht, erst danach fallen die HGH-Konzentrationen auf die bei Erwachsenen bekannten Werte ab (32). Die im eigenen Kollektiv gemessenen basalen HGH-Spiegel bei endokrinologisch gesunden männlichen Probanden lagen im Einzeltest bei $\bar{x} = 0.1$ ng/ml (DZ 9 = 7.3 ng/ml, DZ 1 = 0.0 ng/ml), im kombinierten Test bei $\bar{x} = 0.1$ ng/ml (DZ 9 = 0.8 ng/ml, DZ 1 = 0.0 ng/ml). Die Spitzenwerte nach Stimulation betrugen $\bar{x} = 23.7 \pm 13.7$ ng/ml im Einzeltest und $\bar{x} = 24.6 \pm 11.4$ ng/ml im kombinierten Test. Diese Angaben entsprechen auch den von anderen Autoren gefundenen Werten (42,54,92,93). Die gleichzeitig berechneten Reaktionsflächen (ng x min./ml) betrugen im Einzeltest $\bar{x} = 2824.8 \pm 1765.3$, im kombinierten Test $\bar{x} = 2479.5 \pm 1508.8$. Zwischen beiden Werten bestand kein signifikanter Unterschied. Vergleichswerte anderer Arbeitsgruppen liegen bislang nicht vor.

Mit der Isolierung und Synthese des Releasing-Hormons LH-RH ist es möglich geworden, das Peptid für diagnostische Zwecke zu nutzen. Die Branchbarkeit dieses Hormons für die Bestimmung der gonadotropen Aktivität ist inzwischen von verschiedenen Untersuchern belegt worden (4,13,15,23,25,37,39,41,42,47,48,54,85,89,90,93,96,99). Nach intravenöser Applikation von LH-RH wird die nachfolgende LH- und FSH-Reaktion gemessen. Die Mehrzahl der Autoren verwendet eine Testdosis von 50 bis 100 mcg LH-RH, die als Bolus intravenös appliziert werden (23,25,42,48,54,85,92,93,99). Die eigenen Untersuchungen, die mit einer Dosis von 50 mcg LH-RH i.v. durchgeführt wurden, haben gezeigt, daß bei Anwendung dieser Konzentration ein ausreichender Stimulationseffekt möglich ist. Franchimont (13) konnte

nach i.v.-Applikation von bereits 25 mcg LH-RH einen deutlichen LH-Anstieg beobachten, die FSH-Antwort blieb hingegen in 13 von 15 Fällen aus. Zu einem signifikanten Anstieg beider Hormone kam es erst bei der Testdosis von 50 mcg LH-RH. Hieraus geht hervor, daß für eine zuverlässige Beurteilung der LH- und FSH-Reaktion bei intravenöser Applikation eine Mindestmenge von 50 mcg LH-RH erforderlich ist. Aus Gründen der diagnostischen Sicherheit setzt sich jedoch in zunehmendem Maße die höhere Dosierung von 100 mcg LH-RH i.v. durch (25,48,53,54,99). Die von Wollesen (96) bei endokrin gesunden Probanden für signifikante LH- und FSH-Anstiege als notwendig ermittelten Minimaldosierungen von 1.5 mcg bzw. 20 mcg LH-RH i.v. dürften für die Bestimmung eines Gonadotropin-Defizits keine Bedeutung haben.

Subkutane und intramuskuläre Applikationen, die prolongierte Anstiege der gonadotropen Hormone mit einem Maximum zwischen 40 und 120 Minuten zur Folge haben (15,39), konnten sich in der Diagnostik nicht durchsetzen. Von Keller (39) wird angegeben, daß bei intramuskulärer Anwendung des Releasing-Hormons die LH-Spitzenwerte nach 40 bis 100 Minuten erreicht werden. Er schlägt vor, für Routinezwecke nach i.m. Applikation Blutentnahmen zu den Zeitpunkten 0, 30 und 60 Minuten vorzunehmen. Ein solches Vorgehen kann jedoch zur Folge haben, daß die Spitzenwerte, die sowohl zwischen der 30. und 60. Minute als auch zwischen der 60. und 120. Minute erreicht werden können, nicht mit der notwendigen Zuverlässigkeit zu erfassen sind. Aus diesem Grund ist das von Keller als außerordentlich bewährt angegebene Verfahren für diagnostische Zwecke in Frage zu stellen. Darüber hinaus ist die von ihm für einen intravenösen Test mit 25 mcg LH-RH angegebene Testdosis sicher bei einer Vielzahl von Patienten zu gering, um eine ausreichende LH-Antwort zu erhalten. Zweifellos ist es richtig, bei negativen Testergebnissen weitere Untersuchungen durchzuführen. Nach dem Vorschlag von Keller wäre es aber möglich, daß auch bei wiederholten Untersuchungen negative Resultate erzielt werden, wenn die Blutentnahmen allein zu den Zeitpunkten von 0, 30 und 60 Minuten erfolgen. Zweckmäßiger wäre es, in solchen Fällen weitere Versuchszeitpunkte zwischen der 30. und 60. Minute und zwischen der

60. und 120. Minute einzubeziehen.

Neben der subcutanen und intramuskulären Applikation ist auch eine intranasale Anwendung von LH-RH möglich, sie erfordert aber extrem hohe Dosen von 500 bis 2000 mcg LH-RH (39). Stimulationen in Form von LH-RH-Infusionen, die für die Beurteilung der gonadotropen Reserven ohne Zweifel geeignet sind, erfordern einen erheblich höheren Zeit- und Arbeitsaufwand. Deshalb ist kaum zu erwarten, daß sich ein solches Vorgehen in der klinischen Diagnostik als Routinemethode durchsetzen kann. Eine sublinguale Applikation von LH-RH wird als wirkungslos beschrieben (39). Bei intravenöser Anwendung des Releasing-Hormons wurde von Besser (4) bereits nach 2 Minuten ein Anstieg der LH-Konzentrationen, von Rabar und Roth (68,72) bereits nach 5 Minuten ein Anstieg der FSH-Werte beobachtet. Nach einer zusammenfassenden Darstellung von Wollesen (96) beschreiben die meisten Arbeitsgruppen die Zeitspanne vom Beginn der Stimulation bis zum Erreichen des Maximums für LH mit 10 bis 40 Minuten, für FSH mit 20 bis 60 Minuten. Aus diesen Ergebnissen muß für die intravenöse LH-RH-Applikation gefordert werden, während der 60minütigen Testdauer enggestaffelte Blutentnahmen vorzunehmen. Die in den eigenen Untersuchungen gefundenen Maximalwerte wurden für LH nach 30 Minuten, für FSH nach 60 Minuten erreicht. Die mittleren basalen LH-Konzentrationen betrugen im Einzeltest $\bar{x} = 2.2 \pm 1.7$ ng/ml, im kombinierten Test $\bar{x} = 2.8 \pm 1.7$ ng/ml. Die basalen FSH-Konzentrationen lagen bei $\bar{x} = 1.6$ ng/ml (DZ 9 = 4.5 ng/ml, DZ 1 = 0.8 ng/ml) im Einzeltest und bei $\bar{x} = 1.7$ ng/ml (DZ 9 = 4.1 ng/ml, DZ 1 = 1.2 ng/ml) im kombinierten Test. Diese Werte stimmen gut mit den von anderen Autoren (12,37,72) gefundenen Konzentrationen überein. Dies trifft auch für die maximalen LH-Konzentrationen von $\bar{x} = 7.2 \pm 3.9$ ng/ml im Einzeltest und $\bar{x} = 8.1 \pm 3.0$ ng/ml im kombinierten Test sowie für die maximalen FSH-Werte von $\bar{x} = 2.8 \pm 1.9$ ng/ml im Einzeltest und $\bar{x} = 3.2 \pm 2.1$ ng/ml im kombinierten Test zu. Vergleichswerte zu den von uns berechneten Reaktionsflächen (ng x min./ml), $\bar{x} = 691.5 \pm 468.4$ bzw. $\bar{x} = 705.8 \pm 361.4$ für LH und $\bar{x} = 112.3$ (DZ 9 = 351.9, DZ 1 = 36.6) bzw. $\bar{x} = 109.8$ (DZ 9 = 324.8, DZ 1 = 69.8) für FSH, liegen bislang in der Literatur nicht vor.

Messungen der basalen Gonadotropin-Konzentrationen unmittelbar vor sowie bis zu 15 Minuten vor Testbeginn zeigen nach eigenen Beobachtungen und denen von anderen Autoren (36,48) keine signifikanten Unterschiede. Daher kann bei einem solchen Test auf eine zusätzliche basale Blutentnahme verzichtet werden.

Ob die Gonadotropin-Sekretion altersabhängige Unterschiede aufweist, ist letztlich noch immer nicht belegt. Gesichert ist, daß die einzelnen Stufen der Pubertätsentwicklung in direkter Relation zur Menge der sezernierten Gonadotropine und Sexualhormone stehen. Hypophysäre Gonadotropine sind bei Kindern vor dem 9. Lebensjahr im Harn nicht nachweisbar, sie treten bei Mädchen etwa mit 9¹/₂ Jahren, bei Knaben mit etwa 10 Jahren im Harn auf. Illig und Mitarbeiter (41) konnten nachweisen, daß die hypothalamisch-hypophysären Zentren bereits vor der Pubertät aktiv sind und der LH-RH-Test schon zu diesem Zeitpunkt zur Differenzierung zwischen Pubertas tarda, primärer hypothalamisch-hypophysärer Insuffizienz und primärer Gonadenstörung geeignet ist. Auch Franchimont (13) beschreibt bei Jungen und Mädchen vor und während der Pubertät ein signifikantes Ansteigen der LH-Werte nach i.v. Applikation von 25 mcg LH-RH. Während der Pubertät war die Gonadotropin-Sekretion stärker ausgeprägt als im präpubertären Alter. Ob die Gonadotropin-Sekretion beim Erwachsenen mit zunehmendem Lebensalter kontinuierlich abnimmt, muß derzeit noch offen bleiben, zumal Untersuchungen an ausreichend umfangreichen Kollektiven verschiedener Altersgruppen nicht vorliegen. Becker und Hoffmann (2) fanden zwar bei einer Gruppe von 15 Männern im Alter von 55 bis 90 Jahren in der Hälfte der Fälle erhöhte basale LH-Werte und in 3 Fällen erhöhte basale FSH-Werte. Im Gegensatz dazu wird die LH-Sekretion von Wollesen (96) als unabhängig von Alter und Gewicht beurteilt. Auch Lindholm (47) beschreibt die basalen und stimulierten LH-Konzentrationen bis zum 70. Lebensjahr als altersunabhängig. Bei über siebenjährigen Männern fand er dann hingegen höhere basale und stimulierte FSH-Werte. Der FSH/LH-Quotient stieg somit bei unveränderten LH-Konzentrationen an. Diese Beobachtungen stimmen gut mit denen von Hashimoto (25) und Wide (91) überein. Demgegenüber fand Nieschlag (59) im höheren Lebensalter lediglich

einen Anstieg der basalen LH-Konzentrationen sowie eine verminderte Stimulierbarkeit im HCG-Test, Isurugi (34) sowohl einen Anstieg der basalen LH- und FSH-Spiegel. Haug (26) hingegen beschreibt bei alters-unabhängigen basalen Gonadotropin-Konzentrationen eine eingeschränkte Stimulierbarkeit für LH und FSH nach Applikation von 100 mcg LH-RH i.v. bei Probanden, die älter als 70 Jahre waren. Bei dieser Untersuchung wurden jedoch zur Beurteilung des Stimulationseffektes die Einzelwerte von 15 und 30 Minuten eines jeden Probanden addiert, ein für eine solche Aussage statistisch nicht zulässiges Verfahren. Für derartige Schlußfolgerungen sollte die Berechnung von Reaktionsflächen zugrunde gelegt werden.

Die Testosteron-Konzentrationen bleiben nach eigenen Untersuchungen bei einer intravenös applizierten Bolusmenge von 50 mcg LH-RH weitgehend konstant und weisen keine signifikanten Anstiege auf. Dies stimmt auch mit den Beobachtungen von Wollesen, Gonzales-Barcena, Besser und Mc. Neilly überein (4,15,52,96). Demgegenüber fand Schwarzstein (83) signifikante Anstiege der Testosteron-Spiegel nach Bolusverabreichung von 50 mcg LH-RH i.v.. Die Ursachen dieser Diskrepanzen sind letztlich noch unklar. Zu einem meßbaren Anstieg der Testosteron-Werte kommt es hingegen nach LH-RH-Infusionen, vorausgesetzt, daß die applizierte Dosis mehr als 100 mcg LH-RH beträgt und mindestens über einen Zeitraum von 2 Stunden einwirkt (40,41,96). Für einen ausreichenden Stimulations-effekt scheint demnach eine über einen längeren Zeitraum persistierende LH-Freisetzung Bedingung zu sein. Auch nach der einmaligen i.v. Applikation des prolongiert wirkenden LH-RH-Analogs D-SERIN (TBU) ⁶LH-RH 1-9 EA ¹⁰ (Hoe 766 A) kommt es zu einem bis zu 10 Stunden andauernden Anstieg der gonadotropen Hormone mit gleichzeitigem Anstieg der Testosteron-Spiegel (88,94). Die im Rahmen der kombinierten Hypophysen-Stimulation verwendete LH-RH-Dosis von 50 bis 100 mcg LH-RH läßt nach unserer Auffassung und der der meisten anderen Autoren keine Aussage über die Testosteron-Sekretion zu. Zur Beantwortung einer solchen Frage ist in erster Linie die Stimulation mit HCG geeignet.

Die Anwendung des Releasing-Hormons TRH läßt Aussagen über die Kapazität der hypophysären TSH-Sekretion zu. Inzwischen liegen bereits von mehreren Arbeitsgruppen umfangreiche Erfahrungen über den diagnostischen Wert dieser Untersuchung vor (8,19,21,28,29,30,36,51,54,56,57,61,66,99). Die niedrigste Dosierung, die einen signifikanten TSH-Anstieg zur Folge hat, soll 50 mcg TRH i.v. betragen (19). Die meisten Untersucher applizieren TRH bei intravenöser Anwendung in der Dosierung von 100 bis 200 mcg (19, 21,30,36,54,56,61,63,99). Die in den eigenen Untersuchungen intravenös verabreichte Dosis betrug 200 mcg TRH. Sichere Dosis-Wirkungsbeziehungen konnten bislang nicht nachgewiesen werden (28,36,65). Die basalen TSH-Konzentrationen gesunder Probanden liegen an der unteren Nachweisgrenze der radio-immunologischen Methode. Deshalb lassen sich erniedrigte TSH-Werte nicht mit der notwendigen Zuverlässigkeit von Normalwerten im unteren Normbereich abgrenzen. Für diagnostische Zwecke ist es aus diesem Grunde notwendig, die TSH-Sekretion durch Stimulation zu prüfen.

Von Hershmann (29), Pickardt (65) und Utiger (87) wurden keine signifikanten tageszeitlichen Schwankungen nachgewiesen, auf eine zusätzliche Blutentnahme in der Vorperiode des TRH-Testes zur Bestimmung eines mittleren Basalwertes kann somit verzichtet werden. Unterschiedlich wird die TSH-Sekretion bei Frauen und Männern beurteilt. Während Pickardt und Utiger (65,87) bei basalen und maximalen TSH-Konzentrationen keinen Geschlechtsunterschied beobachteten, wurden von Haigler, Hall und Ormston (18,20,61) bei gesunden Frauen höhere Stimulationsmaxima und höhere absolute Anstiege (DE) als bei Männern gefunden. Die Altersabhängigkeit der TSH-Sekretion wurde von Mayberry (51) an einem Kollektiv von insgesamt 307 euthyreoten Probanden beiderlei Geschlechts untersucht. Er fand eine parabole Verteilung mit höheren basalen TSH-Werten im Kindes- und Adoleszentenalter sowie nach dem 60. Lebensjahr und signifikant niedrigeren Werten zwischen diesen beiden Altersstufen.

Die frühesten Anstiege nach intravenöser TRH-Applikation werden von Bowers (8) nach 3 Minuten, von Hall, Karlberg und Pickardt (19,36,64) nach 5 Minuten beobachtet. Das Maximum der Sekretionsantwort wird von der Mehrzahl der Autoren nach 20 bis 30 Minuten nach Stimulationsbeginn

beschrieben (8,19,21,30,36,54,56,61,64). In der eigenen Untersuchung wurden die TSH-Spitzenwerte bei isolierter Anwendung von TRH nach 20 Minuten, bei kombinierter Applikation von TRH + LH-RH + Altinsulin nach 30 Minuten erreicht. Die unter beiden Testbedingungen gemessenen Maximalwerte wiesen jedoch keine signifikanten Unterschiede auf. Für orientierende ambulante Untersuchungen scheinen demnach zur Bestimmung der basalen und maximalen TSH-Konzentrationen 2 Blutabnahmen zu den Zeitpunkten 0 und 20 Minuten bzw. 0 und 30 Minuten ausreichend zu sein. Im Rahmen der kombinierten Hypophysen-Stimulation ist es jedoch zweckmäßiger, zu den beschriebenen Versuchszeitpunkten von 0, 10, 20, 30, 45, 60, 90, 120 und 240 Minuten Blut abzunehmen. Dieses Vorgehen hat den Vorteil, daß das Maximum der TSH-Werte zuverlässiger erfaßt und darüber hinaus eine exakte Berechnung von Reaktionsflächen möglich wird.

Die in den eigenen Untersuchungen gemessenen basalen TSH-Konzentrationen von $\bar{x} = 0.7 \pm 0.4$ ng/ml im Einzel- und im kombinierten Test liegen in einem Bereich, wie er auch von anderen Autoren angegeben wird (19,28, 61,66,99). Die maximalen Konzentrationen von $\bar{x} = 1.9 \pm 0.6$ ng/ml im Einzeltest und $\bar{x} = 2.0 \pm 0.8$ ng/ml im kombinierten Test stimmen ebenfalls mit den Werten dieser Arbeitsgruppen überein. Die gleichzeitig berechneten Reaktionsflächen (ng x min./ml) von $\bar{x} = 131.6 \pm 41.8$ im Einzeltest und $\bar{x} = 109.7$ (DZ 9 = 285.8, DZ 1 = 52.7) im kombinierten Test zeigten keine signifikanten Unterschiede. Da von anderen Autoren derartige Berechnungen bisher nicht vorliegen, sind hierzu keine vergleichenden Aussagen möglich.

Die individuelle TSH-Antwort schwankt in Abhängigkeit von der jeweiligen T3/T4-Konzentration. Nach 13tägiger oraler Jodid-Applikation in einer Dosis von 250 mg/die wurden von Saberi (76) neben erniedrigten T3/T4-Werten gleichzeitig signifikante Anstiege der basalen und maximalen TSH-Konzentrationen beobachtet. Analog sind bei Patienten mit primärer Hypothyreose die basalen TSH-Konzentrationen erhöht und die Stimulierbarkeit mit TRH gesteigert (64,65,66). Erniedrigte basale TSH-Spiegel und fehlende Anstiege nach TRH-Belastung bei erhöhten T3/T4-Werten sind hingegen typisch für eine Schilddrüsen-Überfunktion.

Für die Beurteilung der TSH-Sekretion müssen gegebenenfalls auch die Einflüsse anderer Hormone berücksichtigt werden. Durch Oestrogene kann es zu einem Anstieg, durch Corticoidgaben hingegen zu einem Abfall der basalen TSH-Spiegel kommen (18,20,95). Für eine präzise Befund-Interpretation ist es deshalb notwendig, daß störende Einflüsse durch Medikamente vermieden werden.

Von Karlberg (36) wurde nach Applikation von TRH gleichzeitig ein Anstieg der HGH- und Cortisol-Konzentrationen beobachtet, von Mortimer (54) ein Anstieg der Prolactin- und FSH-Werte. Wie die eigenen Untersuchungen gezeigt haben, waren jedoch sowohl bei isolierter wie auch kombinierter Stimulation Sekretionsverlauf und Reaktionsflächen der genannten Hormone nicht signifikant verschieden. Die geringen Anstiege von HGH, Cortisol und FSH nach TRH-Applikation führen demzufolge bei kombinierter Stimulation zu keiner nennenswerten Beeinflussung. Die TSH-Sekretion selbst wird durch die insulininduzierte Hypoglykämie nicht meßbar beeinträchtigt (17).

Unterschiedlich wird auch das Verhalten der T₃- und T₄-Konzentrationen nach TRH-Applikation beurteilt. Hollander (30) fand nach i.v. Gabe von 100 mcg TRH nach 40 Minuten einen signifikanten Anstieg der T₃- und nach 60 Minuten einen signifikanten Anstieg der T₄-Werte. Hershmann (28) hingegen konnte selbst nach Applikation von 500 bis 1000 mcg TRH i.v. keinen signifikanten T₄-Anstieg beobachten. Nach hochdosierter oraler Applikation von 80 mg/1.73 m² TRH wurde von Zuppinger (102) bei Kindern ein signifikanter T₄-Anstieg nach 23 Stunden festgestellt. Staub (86) berichtet ebenfalls über signifikante T₄-Anstiege bei Erwachsenen, die nach oraler Applikation von mehr als 20 mg TRH mit einem Maximum zwischen 6 und 9 Stunden nach TRH-Gabe auftreten. Im eigenen Kollektiv kam es nach i.v. Applikation von 200 mcg TRH zu einem signifikanten Anstieg der T₃-Werte mit einem Maximum nach 120 Minuten, die T₄-Konzentrationen blieben weitgehend unverändert. Aufgrund der bislang noch widersprüchlichen Aussagen zum Sekretionsverhalten von T₃ und T₄ nach TRH-Stimulation sollten die Messungen dieser beiden Hormone unter der Bedingung der kombinierten Hypophysen-Stimulation nicht miteinbezogen werden.

5.

Zusammenfassung

Störungen der Hypophysen-Funktion erfordern ein subtiles diagnostisches Vorgehen. Dies gilt in besonderem Maße für Patienten mit oligosymptomatischer und kompletter Hypophysenvorderlappen-Insuffizienz. Bislang war es üblich, die hypophysären Teilfunktionen in getrennten Untersuchungen zu prüfen. Dieses Vorgehen hat den Nachteil eines erheblichen Zeit- und Kostenaufwandes. Deshalb wurde anhand der vorliegenden Arbeit untersucht, ob auch eine kombinierte Hypophysen-Stimulation mit den Releasing-Hormonen LH-RH und TRH bei gleichzeitig induzierter Insulin-Hypoglykämie ohne Interferenz möglich ist.

Untersucht wurden 15 männliche Probanden im Alter von 19 bis 64 Jahren. In keinem Falle lagen klinisch Hinweise auf endokrine Funktionsstörungen vor. Die Versuchsteilnehmer wurden in randomisierter Reihenfolge mit 50 mcg LH-RH, 200 mcg TRH und 0.15 E Altinsulin/kg KG sowie kombiniert mit 50 mcg LH-RH + 200 mcg TRH + 0.15 E Altinsulin/kg KG stimuliert. Zwischen jedem Einzeltest sowie zwischen Einzel- und kombiniertem Test wurde eine Pause von je 3 Tagen eingelegt. Blutproben zur radio-immunologischen Bestimmung der Hormone LH, FSH, TSH, HGH, Cortisol, Testosteron, Thyroxin, Trijodthyronin und zur enzymatischen Messung der Serum-Glucose wurden unmittelbar vor sowie 10, 20, 30, 45, 60, 90, 120 und 240 Minuten nach Stimulationsbeginn entnommen. Für beide Testreihen wurden die sekretionsdynamischen Merkmale und das quantitative Ausmaß der Hormonfreisetzung statistisch untersucht. Im Falle normal verteilter Stichproben wurde der t-Test für gepaarte Meßwerte, bei unterschiedlichen Verteilungsformen der Wilcoxon-Test für gepaarte Meßwerte eingesetzt. Die auf die Basalwerte korrigierten Reaktionsflächen wurden mit der Trapezformel berechnet.

Folgende Ergebnisse wurden erzielt:

Für die hypophysären Hormone LH, FSH und TSH besteht in Sekretionsdynamik

und Ausmaß der Hormonfreisetzung kein Unterschied zwischen isolierter und kombinierter Anwendung von LH-RH, TRH und Altinsulin.

HGH- und Cortisol-Sekretion sind unter der Bedingung der isoliert angewandten Insulin-Hypoglykämie und der der kombinierten Hypophysen-Stimulation mit Altinsulin + TRH + LH-RH sekretionsdynamisch und quantitativ weitgehend identisch.

Von den peripher gemessenen Hormonen Testosteron, Thyroxin und Trijodthyronin bleiben Testosteron und Thyroxin unter beiden Testbedingungen unbeeinflusst. Die Trijodthyronin-Konzentrationen steigen nach isolierter Stimulation mit TRH wie auch nach kombinierter Stimulation mit TRH + LH-RH + Altinsulin signifikant an.

Die zunächst an gesunden Probanden durchgeführten Untersuchungen lassen somit die Schlußfolgerung zu, daß die Prüfung der verschiedenen Teilfunktionen des Hypophysenvorderlappens mit Hilfe einer kombinierten Stimulation möglich ist. Dieses Verfahren bietet für klinisch-diagnostische Belange den Vorteil der Zeit- und Kostenersparnis.

6.

T A B E L L E N

Tabelle 1

Hypophyseotrope Hormone (RF = releasing factor, entspricht RH = releasing hormone)

Symbol	chemische Struktur	Entdecker
CRF Corticotropin releasing factor		
GIF GH inhibiting factor	Ala-Gly-Cys-Lys-Asn-Phe-Phe-Trp- Lys-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys-OH	Brazeau et al. 1973
GRF GH releasing factor	Val-His-Leu-Ser-Ala-Glu-Glu-Lys- Glu-Ala	Schally et al. 1971
LH-RF LH releasing factor	pyro Glu-His-Trp-Ser-Tyr-Gly- Leu-Arg-Pro-Gly-NH ₂	Matsuo et al. 1971
FSH-RF FSH releasing factor		
GHF GSH inhibiting factor	Pro-Leu-Gly-NH ₂	Celis et al. 1971

Tabelle 1.

Hypophyseotrope Hormone (RF = releasing factor, entspricht RH = releasing hormone)

Symbol	chemische Struktur	Entdecker
MIF MSH inhibiting factor	Cys-Tyr-Ile-Gln-Asn-Cys-OH	Bower et al. 1971
MIF MSH inhibiting factor	Pro-His-Phe-Arg-Gly-NH ₂	Nair et al. 1972
HRF MSH releasing factor	Cys-Tyr-Ile-Gln-Asn-Cys-OH	Celis et al. 1971
PIF Prolactin inhibiting factor		
PRF Prolactin releasing factor		
TRH-RF Thyrotropin releasing factor	pyro Glu-His-Pro-NH ₂	Burgus et al. 1969

Tabelle 2

Versuchspersonen mit Angabe von Alter, Körpergewicht
und Größe

Ziffer	Name	Alter	Gewicht/kg	Größe/cm
1	F. Ch.	19	62.4	172
2	W. H.	23	76.0	175
3	Sch. G.	23	80.0	178
4	W. Ch.	27	74.2	176
5	A. A.	29	73.5	176
6	Sch. A.	31	67.4	177
7	Sch. R	33	99.1	189
8	M. G.	35	67.5	180
9	M. H.	38	99.5	181
10	L. L.	43	89.7	176
11	H. M.	45	79.4	162
12	S. L.	48	59.5	171
13	M. K.	54	73.5	168
14	B. T.	57	102.0	176
15	W. W.	64	79.0	168

Tabelle 3

LH-Konzentrationen (ng/ml) bei Gesunden (n = 14) im Einzeltest nach i.v. Applikation von 50 mcg LH-RH

Probanden	0	10	20	30	45	60	90	120	240	min.
1	2.3	7.7	10.5	10.2	12.0	9.6	8.6	6.2	2.7	
2	0.8	5.6	6.8	6.5	6.0	5.0	4.1	2.6	2.2	
3	0.3	4.8	5.3	3.9	3.5	4.0	2.2	2.2	0.9	
4	1.4	2.6	4.0	3.0	2.9	2.8	2.4	2.2	1.3	
5	1.7	5.3	7.0	7.3	7.3	6.0	5.2	5.0	2.3	
6	0.6	2.4	3.2	3.4	2.2	3.6	2.8	1.6	1.0	
7										
8	2.8	3.2	4.2	5.0	4.8	5.4	3.9	1.3	1.4	
9	1.8	3.4	4.3	4.8	4.6	4.5	3.6	3.1	1.8	
10	2.4	3.3	4.5	4.6	4.4	4.5	3.6	3.0	1.3	
11	3.1	8.0	11.5	10.6	10.2	10.4	7.6	6.4	4.5	
12	2.4	3.8	5.0	6.6	6.2	5.0	5.0	4.3	2.7	
13	6.8	11.1	15.6	17.6	18.0	18.1	16.2	15.8	11.0	
14	4.0	7.0	8.5	9.0	8.6	8.1	7.3	7.2	6.0	
15	1.0	6.0	7.0	8.6	9.0	10.0	6.9	5.3	4.0	
$\bar{x}$ ($\bar{x}^*$)	2.2	5.3	7.0	7.2	7.1	5.2*	5.7	4.7	2.3*	
s	1.7	2.5	3.5	3.9	4.2		3.7	3.7		
C	1.0	1.4	2.0	2.2	2.5		2.1	2.1		
$\bar{x}+s$ (DZ9*)	3.9	7.8	10.5	11.1	11.3	10.4*	9.4	8.4	6.0	
$\bar{x}-s$ (DZ1*)	0.5	2.8	3.5	3.3	2.9	3.6*	2.0	1.0	1.0*	
VGo	3.2	6.7	9.0	9.4	9.6	10.0	7.8	6.8	4.5	
VGu	1.2	3.9	5.0	5.0	4.6	4.0	3.6	2.6	1.3	

Tabelle 4

III-Konzentrationen (ng/ml) bei Gesunden (n = 14) im kombinierten Test nach i.v. Applikation von 50 mcg LH-RH + 200 mcg TRH + 0.15 E Altinsulin/kg KG

Probanden	0	10	20	30	45	60	90	120	240	min.
1	1.5	6.8	11.0	12.0	9.4	9.2	7.6	6.5	2.5	
2	1.7	4.2	5.0	5.3	4.6	3.7	3.0	2.5	1.6	
3	1.8	6.3	7.5	7.8	7.7	8.0	4.7	3.9	1.5	
4	2.8	3.7	5.8	5.3	3.0	5.3	7.3	4.7	5.7	
5	3.0	5.8	7.6	8.4	7.6	7.0	4.6	4.5	3.1	
6	1.3	4.1	6.7	5.8	5.0	5.3	4.0	4.0	2.7	
7										
8	1.0	1.6	2.2	5.5	3.0	3.8	3.6	2.8	1.7	
9	1.5	3.6	5.2	5.4	5.2	4.8	3.9	3.7	3.5	
10	2.2	3.3	4.0	6.3	6.3	5.0	4.0	3.0	2.5	
11	2.9	6.6	10.0	10.9	10.3	10.4	7.8	6.4	3.2	
12	3.4	3.9	6.0	6.0	5.3	4.8	4.0	4.3	2.7	
13	7.6	12.0	13.6	15.0	16.5	18.0	16.2	15.0	11.8	
14	3.6	6.0	7.8	9.5	10.0	9.9	8.5	7.4	6.0	
15	4.8	4.1	8.5	9.8	9.0	7.8	5.8	4.2	1.8	
$\bar{x}$ ($\tilde{x}^*$)	2.8	5.1	7.2	8.1	7.4	7.4	6.1	4.3*	2.7*	
s	1.7	2.5	2.9	3.0	3.6	3.8	3.4			
C	1.0	1.4	1.7	1.7	2.1	2.2	2.0			
$\bar{x}+s(BZ9^*)$	4.5	7.6	10.1	11.1	11.0	11.2	9.5	7.4*	6.0*	
$\bar{x}-s(D)1^*)$	1.1	2.6	4.3	5.1	3.8	3.6	2.7	2.8*	1.6*	
VGo	3.8	6.5	8.9	9.8	9.5	9.6	8.1	6.5	5.7	
VGu	1.8	3.7	5.5	6.4	5.3	5.2	4.1	3.0	1.7	

Tabelle 5.

LH-Reaktionsflächen (ng x min./ml) bei Gesunden
(n = 14) im Einzeltest nach i.v. Applikation von
50 mcg LH-RH und im kombinierten Test nach i.v.
Applikation von 50 mcg LH-RH + 200 mcg TRH + 0.15
E Altinsulin/kg KG

Probanden	Einzeltest	kombinierter Test
1	1050.0	1189.0
2	669.8	392.5
3	506.8	575.5
4	286.0	581.0
5	723.7	467.0
6	335.5	651.3
7		
8	144.5	422.3
9	332.8	593.5
10	359.8	336.8
11	964.0	915.3
12	446.5	413.0
13	1897.3	1629.0
14	757.8	953.5
15	1207.0	580.0
$\bar{x}$ ($\bar{x}^*$)	691.5	705.8
s	468.4	361.4
C	270.4	208.7
$\bar{x}+s$ (DZ9*)	1159.9	1067.2
$\bar{x}-s$ (DZ1*)	223.1	344.4
VGo	961.9	914.5
VGu	421.1	497.1

Tabelle 6

FSH-Konzentrationen (ng/ml) bei Gesunden (n = 11)
im Einzeltest nach i.v. Applikation von 50 mcg
LH-RH

Probanden	0	10	20	30	45	60	90	120	240	min.
1	1.7	2.5	3.1	3.3	3.1	3.3	3.0	3.3	3.3	
2	0.7	1.0	1.0	1.0	1.1	1.0	0.9	0.9	0.7	
3	0.8	1.3	1.3	1.1	1.3	1.6	1.3	1.4	1.5	
4	1.1	0.7	1.2	1.1	1.4	1.4	1.0	1.4	1.2	
5	4.5	5.0	5.6	5.7	5.8	5.8	5.8	5.8	5.3	
6	1.3	1.4	1.4	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.3	
7										
8	1.7	1.7	1.9	2.0	2.0	1.8	1.7	1.8	1.7	
9	2.4	2.3	2.7	3.0	2.9	3.1	2.9	2.7	2.7	
10	1.6	2.0	2.1	2.4	2.2	2.3	2.3	2.2	1.6	
11	4.8	5.5	6.8	7.0	7.1	7.0	6.2	7.0	6.4	
12	1.4	1.4	1.5	1.6	1.8	1.6	1.6	1.7	1.6	
13										
14										
15										
$\bar{x}$ ($\bar{x}^*$)	1.6*	2.2	2.6	2.7	2.7	2.8	2.6	2.7	1.6*	
s		1.5	1.9	2.0	2.0	1.9	1.8	2.0		
C		1.0	1.3	1.3	1.3	1.3	1.2	1.3		
$\bar{x}+s$ (DZ9*)	4.5*	3.7	4.5	4.7	4.7	4.7	4.4	4.7	5.3*	
$\bar{x}-s$ (DZ1*)	0.8*	0.7	0.7	0.7	0.7	0.9	0.8	0.7	1.2*	
VGo	4.5	3.2	3.9	4.0	4.0	4.1	3.8	4.0	5.3	
VGu	0.8	1.2	1.3	1.4	1.4	1.5	1.4	1.4	1.2	

Tabelle 7 , FSH-Konzentrationen (ng/ml) bei Gesunden (n = 11)
im kombinierten Test nach i.v. Applikation von
50 mcg LH-RH + 200 mcg TRH + 0.15 E Altinsulin/
kg KG

Probanden	0	10	20	30	45	60	90	120	240	min.
1	2.1	2.7	3.6	3.9	4.1	3.7	3.4	3.5	3.3	
2	0.7	1.0	1.0	1.0	1.2	1.1	1.0	1.0	0.9	
3	1.7	2.4	1.9	2.0	2.7	2.7	2.0	2.0	1.7	
4	1.4	1.2	1.4	1.1	1.2	1.6	2.0	1.4	1.8	
5	4.1	4.5	5.2	5.6	5.6	6.1	5.1	4.5	4.5	
6	1.6	1.8	2.0	1.9	1.9	2.2	1.9	2.0	2.0	
7										
8	1.7	1.7	1.9	2.2	2.3	2.0	2.0	2.0	1.7	
9	2.1	2.7	3.5	3.3	3.5	3.3	3.0	2.8	2.7	
10	1.8	2.0	2.2	2.6	2.5	2.6	2.5	2.3	2.0	
11	5.1	5.6	6.9	7.8	7.8	8.0	7.0	7.1	5.6	
12	1.2	1.3	1.6	1.5	1.5	1.4	1.5	1.6	1.6	
13										
14										
15										
$\bar{x} (\tilde{x}^*)$	1.7*	2.5	2.0*	3.0	3.1	3.2	2.9	2.8	2.0*	
s		1.4		2.1	2.1	2.1	1.8	1.8		
C		1.0		1.4	1.4	1.4	1.2	1.2		
$\bar{x}+s(DZ9^*)$	4.1*	3.9	5.2*	5.1	5.2	5.3	4.7	4.6	4.5*	
$\bar{x}-s(DZ1^*)$	1.2*	1.1	1.4*	0.9	1.0	1.1	1.1	1.0	1.6*	
VGo	4.1	3.5	5.2	4.4	4.5	4.6	4.1	4.0	4.5	
VGu	1.2	1.5	1.4	1.6	1.7	1.8	1.7	1.6	1.6	

Tabelle 8

FSII-Reaktionsflächen (ng x min./ml) bei Gesunden
(n = 11) im Einzeltest nach i.v. Applikation von
50 mcg LH-RH und im kombinierten Test nach i.v.
Applikation von 50 mcg LH-RH + 200 mcg TRH + 0.15
E Altinsulin/kg KG

Probanden	Einzeltest	kombinierter Test
1	351.9	324.8
2	43.5	69.8
3	147.3	81.8
4	127.4	109.8
5	258.1	181.8
6	36.7	90.8
7		
8	29.3	61.7
9	112.3	198.5
10	109.8	115.0
11	439.5	399.5
12	59.3	83.7
13		
14		
15		
$\bar{x} (\bar{x}^*)$	112.3*	109.8*
s		
C		
$\bar{x}+s(DZ0^*)$	351.9*	324.8*
$\bar{x}-s(DZ1^*)$	36.6*	69.8*
VGo	351.9	324.8
VGu	36.6	69.8

Tabelle 9

TSH-Konzentrationen (ng/ml) bei Gesunden (n = 14)
im Einzeltest nach i.v. Applikation von 200 mcg
TRH

Probanden	0	10	20	30	45	60	90	120	240	min.
1	0.4	1.4	1.7	1.6	1.4	1.1	0.7	0.6	0.4	
2	0.9	1.5	1.0	1.3	1.3	1.4	1.4	1.2	0.9	
3	0.3	1.0	1.3	1.3	1.1	0.9	0.9	0.5	0.4	
4	0.5	1.2	1.4	1.5	1.4	1.3	1.2	1.0	0.5	
5	0.9	1.5	1.7	2.7	2.3	1.9	1.6	1.4	1.0	
6										
7	1.2	2.1	2.4	2.3	2.0	1.8	1.2	1.2	1.2	
8	0.6	1.0	1.2	1.4	1.2	1.1	1.1	1.0	0.7	
9	0.5	1.2	1.3	1.0	1.1	0.9	0.9	0.5	0.4	
10	1.2	2.8	3.2	2.8	2.7	2.4	1.9	1.5	1.5	
11	1.2	2.1	2.3	2.2	2.3	2.0	1.4	1.3	1.1	
12	1.3	2.4	2.6	2.8	2.3	2.0	1.6	1.7	1.3	
13	0.8	1.8	2.2	1.9	1.1	1.8	1.2	1.3	0.8	
14	0.3	0.8	1.7	1.9	1.5	1.5	1.7	1.2	0.8	
15	0.1	0.8	1.2	1.2	1.2	1.0	0.7	0.6	0.4	
$\bar{x} (\bar{x}^*)$	0.7	1.6	1.8	1.9	1.4*	1.5	1.3	1.1	0.8	
s	0.4	0.6	0.6	0.6		0.5	0.4	0.4	0.4	
c	0.2	0.4	0.4	0.4		0.3	0.2	0.2	0.2	
$\bar{x}+s(DZ9^*)$	1.1	2.2	2.4	2.5	2.4*	2.0	1.7	1.5	1.2	
$\bar{x}-s(DZ1^*)$	0.3	1.0	1.2	1.3	1.1*	1.0	0.9	0.7	0.4	
VGo	0.9	2.0	2.2	2.3	2.3	1.8	1.5	1.3	1.0	
VGu	0.5	1.2	1.4	1.5	1.1	1.2	1.1	0.9	0.6	

Tabelle 10

TSH-Konzentrationen (ng/ml) bei Gesunden (n = 14)
im kombinierten Test nach i.v. Applikation von
200 mcg TRH + 50 mcg LH-RH + 0.15 E Altinsulin/
kg KG

Probanden	0	10	20	30	45	60	90	120	240	min.
1	0.3	0.9	1.6	1.5	1.3	1.0	0.7	0.6	0.3	
2	1.0	1.6	1.9	1.7	1.1	1.5	0.9	0.9	0.8	
3	0.2	0.8	1.3	1.2	0.9	0.8	0.6	0.3	0.2	
4	1.0	1.9	3.4	3.4	3.1	3.5	2.8	2.5	2.0	
5	1.2	2.4	3.0	2.9	2.7	2.4	2.1	1.8	1.4	
6										
7	1.4	2.1	2.6	2.3	2.4	2.1	2.0	1.8	1.5	
8	0.6	1.5	1.8	1.6	1.8	1.7	1.6	1.0	0.7	
9	0.2	0.6	0.8	0.6	0.8	0.9	0.5	0.3	0.4	
10	0.8	2.7	3.2	3.0	2.8	2.4	2.0	1.7	0.7	
11	1.4	2.2	2.3	2.2	2.1	1.9	1.6	1.3	1.2	
12	0.5	1.3	1.5	1.5	1.6	1.1	1.5	1.4	0.7	
13	0.9	1.4	1.3	1.6	1.5	1.3	1.0	0.9	0.8	
14	0.3	0.9	1.2	1.2	1.4	1.1	0.9	0.4	0.4	
15	0.1	0.9	1.3	1.1	1.1	1.1	0.7	0.5	0.4	
$\bar{x}$ ($\tilde{x}^*$)	0.7	1.5	2.0	1.8	1.7	1.6	1.4	1.1	0.8	
s	0.4	0.7	0.8	0.8	0.7	0.7	0.7	0.6	0.5	
c	0.3	0.4	0.5	0.5	0.4	0.4	0.4	0.3	0.3	
$\bar{x}+s$ (DZ9*)	1.1	2.2	2.7	2.6	2.4	2.3	2.1	1.7	1.3	
$\bar{x}-s$ (DZ1*)	0.3	0.8	1.1	1.0	1.0	0.9	0.7	0.5	0.3	
VGo	1.0	1.9	2.4	2.3	2.1	2.0	1.8	1.4	1.1	
VGu	0.4	1.1	1.4	1.3	1.3	1.2	1.0	0.8	0.5	

Tabelle 11

TSH-Reaktionsflächen (ng x min./ml) bei Gesunden
(n = 14) im Einzeltest nach i.v. Applikation von
200 mcg TRH und im kombinierten Test nach i.v.
Applikation von 200 mcg TRH + 50 mcg LH-RH + 0.15
E Altinsulin/kg KG

Probanden	Einzeltest	kombinierter Test
1	96.6	99.1
2	78.0	31.6
3	97.8	78.3
4	131.2	372.5
5	144.5	187.3
6		
7	134.1	120.4
8	105.1	133.0
9	83.4	62.7
10	219.1	285.8
11	149.6	52.7
12	125.4	169.8
13	122.0	95.4
14	208.9	99.0
15	146.8	126.9
$\bar{x} (\bar{x}^*)$	131.6	109.7*
s	41.8	
C	24.2	
$\bar{x}+s(DZ9^*)$	173.4	285.8*
$\bar{x}-s(DZ1^*)$	89.8	52.7
VGo	155.8	187.3
VGu	107.4	62.7

Tabelle 12

HGLI-Konzentrationen (ng/ml) bei Gesunden (n = 15)
im Einzeltest nach i.v. Applikation von 0.15 E
Altinsulin/kg KG

Probanden	0	10	20	30	45	60	90	120	240	min.
1	12.0	16.3	14.1	15.6	20.0	18.0	17.4	18.6	0.8	
2	0.0	0.1	0.7	21.9	32.3	24.6	22.5	14.1	2.6	
3	0.2	0.2	0.6	17.1	42.8	54.0	51.0	35.7	1.9	
4	0.0	0.3	0.2	0.2	2.4	30.0	43.5	44.0	7.3	
5	0.0	0.0	0.6	1.2	28.7	35.1	35.3	26.1	5.6	
6	3.8	1.8	1.5	5.9	26.1	32.0	25.3	5.7	0.2	
7	0.0	0.0	0.0	0.0	22.5	29.1	20.4	15.0	0.1	
8	0.0	0.2	0.0	4.9	26.0	38.5	31.0	24.5	0.0	
9	0.0	0.0	0.1	5.3	18.5	18.0	17.2	14.4	0.6	
10	1.4	1.1	0.6	0.1	0.5	2.4	4.7	3.8	1.3	
11	1.7	0.6	0.2	0.4	7.0	11.3	12.3	5.8	1.1	
12	7.3	5.5	11.9	19.7	26.1	7.1	6.0	1.1	0.1	
13	0.2	0.2	0.3	4.0	23.5	25.8	22.8	13.8	1.1	
14	0.0	0.2	0.0	0.0	1.5	7.7	8.9	8.7	0.3	
15	0.1	0.1	0.1	5.5	20.8	21.3	23.7	21.5	1.2	
$\bar{x}$ ($\tilde{x}^*$)	0.1*	0.2*	0.3*	4.9*	19.9	23.7	22.8	16.7	1.1*	
s					12.2	15.7	15.2	12.0		
C					6.8	7.6	7.3	6.7		
$\bar{x}+s(DZ9^*)$	7.5*	5.5*	11.9*	19.7*	32.1	47.4	36.0	28.7	5.6*	
$\bar{x}-s(DZ1^*)$	0.0*	0.0*	0.0*	0.0*	7.7	10.0	9.6	4.7	0.1*	
VGo	1.7	1.1	0.7	15.6	26.7	31.3	30.1	23.4	1.9	
VGu	0.0	0.1	0.1	0.2	15.1	16.1	15.5	10.0	0.2	

Tabelle 13

HGH-Konzentrationen (ng/ml) bei Gesunden (n = 15)
im kombinierten Test nach i.v. Applikation von
0.15 E Altinsulin/kg KG + 50 mcg LH-RH + 200 mcg
TRH

Probanden	0	10	20	30	45	60	90	120	240	min.
1	0.8	1.0	1.4	20.4	36.7	35.3	30.0	25.1	1.5	
2	0.3	0.9	1.9	18.0	23.2	16.5	10.6	6.8	0.6	
3	0.2	0.2	0.5	18.0	45.0	42.2	33.0	31.5	1.3	
4	0.0	0.0	0.0	2.0	0.5	18.0	20.2	21.0	4.6	
5	0.0	0.0	0.0	0.4	28.6	41.0	37.5	32.7	1.7	
6	0.0	0.6	0.6	4.0	26.0	27.9	27.3	19.0	0.4	
7	0.0	0.0	0.1	0.1	11.9	23.1	13.6	8.6	0.5	
8	0.2	0.4	0.2	0.2	33.0	40.0	27.5	12.0	0.0	
9	1.2	1.2	4.6	7.5	9.5	9.5	3.8	1.1	0.0	
10	0.0	0.0	0.1	0.1	6.4	13.3	10.2	4.7	0.0	
11	0.1	0.1	0.0	0.5	5.7	17.5	8.7	2.7	0.2	
12	0.0	0.0	0.0	3.5	32.4	29.5	13.4	7.7	0.0	
13	0.2	0.2	0.3	4.5	24.0	23.2	10.4	5.6	0.5	
14	0.0	0.0	0.0	0.0	2.0	6.6	6.0	5.4	0.0	
15	0.1	0.2	0.2	2.0	21.0	26.0	22.4	12.9	1.0	
$\bar{x}$ ($\bar{x}^*$)	0.1*	0.2*	0.2*	2.0*	20.4	24.6	18.3	13.1	0.5*	
s					13.7	11.4	10.7	10.3		
C					7.6	6.3	5.9	5.7		
$\bar{x}+s$ (DZ9*)	0.8*	1.0*	1.9*	18.0*	34.1	36.0	29.0	23.4	1.7*	
$\bar{x}-s$ (DZ1*)	0.0*	0.0*	0.0*	0.1*	6.7	13.2	7.6	2.8	0.0*	
VGo	0.2	0.6	0.6	7.5	28.0	30.9	24.2	18.8	1.3	
VGu	0.0	0.0	0.0	0.2	12.8	18.3	12.4	7.4	0.0	

Tabelle 14

HGH-Reaktionsflächen (ng x min./ml) bei Gesunden (n = 15) im Einzeltest nach i.v. Applikation von 0.15 E Altinsulin/kg KG und im kombinierten Test nach i.v. Applikation von 0.15 E Altinsulin/kg KG + 50 mcg LH-RH + 200 mcg TRH

Probanden	Einzeltest	kombinierter Test
1	1752.3	4513.6
2	3199.8	1761.7
3	6352.8	5248.8
4	5759.1	2894.5
5	4592.7	5032.3
6	2243.8	3347.8
7	2585.3	1767.4
8	4087.0	3105.5
9	2381.1	500.5
10	566.8	1056.0
11	1202.8	962.5
12	546.8	2166.6
13	2726.0	1658.3
14	1132.6	763.5
15	3243.9	2613.6
$\bar{x}$ ($\tilde{x}^*$)	2824.8	2479.5
s	1765.3	1508.8
C	977.6	835.5
$\bar{x}+s$ (DZ9*)	4590.1	3988.3
$\bar{x}-s$ (DZ1*)	1059.5	970.7
VGo	3802.4	3315.0
VGu	1847.2	1644.0

Tabelle 15

Cortisol-Konzentrationen (mcg/100 ml) bei Gesunden
(n = 14) im Einzeltest nach i.v. Applikation von
0.15 E Altinsulin

Probanden	0	10	20	30	45	60	90	120	240	min.
1	12.0	12.5	12.3	16.3	18.0	22.0	17.0	15.5	3.5	
2	10.0	12.5	8.7	14.3	20.0	19.5	27.0	27.0	13.7	
3	13.5	10.2	14.2	18.5	23.7	25.0	21.0	25.5	7.7	
4	11.3	9.5	9.5	13.4	25.0	26.5	26.0	25.5	12.0	
5	9.8	10.0	9.0	8.3	18.8	31.3	29.5	22.8	10.3	
6	8.0	10.0	8.8	14.0	21.3	21.8	23.8	18.5	4.3	
7	4.5	2.0	2.8	2.5	9.5	15.5	6.5	7.0	5.3	
8	6.8	8.5	5.5	10.3	22.3	26.0	23.0	17.0	4.5	
9	12.2	11.3	12.0	16.0	22.5	29.0	27.0	27.8	16.5	
10	21.0	17.5	16.5	14.8	16.5	25.0	23.8	23.2	28.5	
11	17.0	13.8	12.8	13.0	23.8	36.8	40.8	27.5	17.0	
12	10.0	33.3	38.8	38.5	36.0	30.5	25.3	20.3	7.5	
13										
14	9.5	7.0	6.5	7.3	12.5	31.0	30.5	28.3	17.0	
15	5.8	5.0	4.3	7.0	18.3	22.3	22.5	20.8	10.3	
$\bar{x}$ ($\tilde{x}^*$)	10.8	10.1*	9.3*	13.7*	20.6	25.9	24.6	21.9	11.3	
s	4.4				6.2	5.5	7.6	6.0	6.9	
C	2.5				3.6	3.2	4.4	3.4	4.0	
$\bar{x}+s(DZ9^*)$	15.2	17.5*	16.5*	18.5*	26.8	31.4	32.2	27.9	18.2	
$\bar{x}-s(DZ1^*)$	6.4	5.0*	4.3*	7.0*	14.4	20.4	17.0	15.9	4.4	
VGo	13.3	13.8	14.2	16.3	24.2	29.1	29.0	25.3	15.3	
VGu	8.3	7.0	5.5	7.3	17.0	22.7	20.2	18.5	7.3	

Tabelle 16

Cortisol-Konzentrationen (mcg/100 ml) bei Gesunden
(n = 14) im kombinierten Test nach i.v. Applikation
von 0.15 E Altinsulin/kg KG + 50 mcg LH-RH + 200 mcg
TRH

Probanden	0	10	20	30	45	60	90	120	240	min.
1	5.3	3.3	3.8	5.8	17.8	19.0	18.5	18.5	5.3	
2	2.0	1.5	2.0	5.2	14.0	27.7	25.5	23.7	8.5	
3	11.2	14.0	12.5	18.5	24.7	24.2	20.2	14.7	5.5	
4	14.0	10.2	10.5	11.8	29.2	32.8	32.8	32.5	12.3	
5	10.8	7.3	6.5	7.0	22.5	29.3	26.8	24.1	11.3	
6	18.0	11.0	10.0	12.5	24.0	22.8	22.3	16.0	13.5	
7	7.0	7.0	5.0	6.0	6.5	12.5	12.0	7.8	4.0	
8	8.0	10.0	4.5	8.5	23.8	25.0	23.0	18.3	5.5	
9	24.0	22.0	26.0	34.0	33.7	37.0	24.0	22.0	7.5	
10	10.5	8.8	7.8	7.8	14.5	18.3	21.0	20.8	12.0	
11	12.8	10.5	10.5	9.5	12.8	27.0	26.0	20.0	10.8	
12	12.0	11.0	10.6	11.7	20.5	23.0	18.5	17.0	6.0	
13										
14	11.3	6.8	9.3	7.5	16.0	30.0	27.0	31.0	16.3	
15	4.5	2.4	2.5	1.8	17.3	20.8	20.5	16.3	6.3	
$\bar{x} (\tilde{x}^*)$	10.8	9.0	8.6*	8.2*	19.8	25.0	22.7	20.2	8.9	
s	5.6	5.2			7.1	6.3	5.0	6.4	3.8	
C	3.3	3.0			4.1	3.7	2.9	3.7	2.2	
$\bar{x}+s(DZ9^*)$	16.4	14.2	12.5*	18.5*	26.9	31.3	27.7	26.6	12.7	
$\bar{x}-s(DZ1^*)$	5.2	3.8	2.5*	5.2*	12.7	18.7	17.7	13.8	5.1	
VGo	14.1	12.0	10.6	12.5	23.9	28.7	25.6	23.9	11.1	
VGu	7.5	6.0	3.8	5.8	15.7	21.3	19.8	16.5	6.7	

Tabelle 17

Cortisol-Reaktionsflächen (mcg x min./100 ml) bei
Gesunden (n = 14) im Einzeltest nach i.v. Applikation
von 0.15 E Altinsulin/kg KG und im kombinierten Test
nach i.v. Applikation von 0.15 E Altinsulin/kg KG +
50 mcg LH-RH + 200 mcg TRH

Probanden	Einzeltest	kombinierter Test
1	1508.1	2329.0
2	2748.5	3635.8
3	2779.3	1831.8
4	2518.8	3316.5
5	2552.5	2973.1
6	2354.5	1608.3
7	1150.5	950.0
8	2527.3	2523.3
9	2657.0	2093.0
10	2052.0	1983.3
11	2933.0	1840.3
12	3560.0	1805.3
13		
14	3655.6	3707.3
15	2806.8	2609.0
$\bar{x} (\tilde{x}^*)$	2557.4	2371.8
s	673.1	806.0
c	388.6	465.4
$\bar{x}+s(DZ9^*)$	3230.5	3177.8
$\bar{x}-s(DZ1^*)$	1884.3	1565.8
VG ₀	2946.0	2837.2
VG _u	2168.8	1906.4

Tabelle 18

Glucose-Konzentrationen (mg/100 ml) bei Gesunden
(n = 15) im Einzeltest nach i.v. Applikation von
0.15 E Altinsulin/kg KG

Probanden	0	10	20	30	45	60	90	120	240	min.
1	101	72	43	56	62	72	88	104	104	
2	91	65	33	33	52	62	68	88	104	
3	78	44	18	26	50	55	71	91	88	
4	87	43	21	33	46	52	62	78	88	
5	75	46	26	26	46	49	49	65	91	
6	101	82	41	37	61	56	63	90	101	
7	85	65	41	24	56	75	82	93	95	
8	72	59	23	20	36	52	56	68	72	
9	88	59	33	33	46	59	72	78	101	
10	85	82	56	43	39	39	59	65	82	
11	82	72	46	30	39	59	68	85	88	
12	73	73	28	21	29	44	78	115	111	
13	98	65	33	20	33	46	52	65	98	
14	114	95	68	59	39	56	91	98	101	
15	73	63	28	15	23	32	53	73	95	
$\bar{x} (\bar{x}^*)$	87	66	36	32	44	54	68	84	95	
s	12	15	14	13	11	11	13	15	10	
c	7	8	8	7	6	6	7	9	6	
$\bar{x}+s(DZ9^*)$	99	81	50	45	55	65	81	99	105	
$\bar{x}-s(DZ1^*)$	75	51	22	19	33	43	55	69	85	
VGo	94	74	44	39	50	60	75	93	101	
VGu	80	58	28	25	38	48	61	75	89	

Tabelle 19

Glucose-Konzentrationen (mg/100 ml) bei Gesunden
(n = 15) im kombinierten Test nach i.v. Applika-
tion von 0.15 E Altinsulin/kg KG + 50 mcg LH-RH
+ 200 mcg TRH

Probanden	0	10	20	30	45	60	90	120	240	min.
1	104	82	36	46	52	56	78	98	101	
2	101	56	23	33	65	56	82	95	104	
3	68	62	20	27	55	66	69	74	87	
4	75	62	30	26	52	62	65	75	95	
5	72	46	20	20	39	39	46	56	85	
6	85	75	43	36	65	65	72	98	108	
7	89	70	41	30	40	67	81	93	88	
8	85	52	23	33	43	52	68	88	88	
9	85	65	43	39	49	65	78	98	101	
10	91	68	49	33	33	39	56	78	98	
11	82	68	52	36	33	49	68	85	85	
12	83	57	20	13	31	46	63	91	102	
13	98	52	26	26	33	43	56	85	98	
14	101	91	52	56	30	49	85	95	111	
15	83	63	33	19	23	39	60	83	99	
$\bar{x} (\tilde{x}^*)$	87	65	34	32	43	53	69	86	97	
s	11	12	12	11	13	10	11	12	8	
C	6	7	7	6	7	6	6	7	5	
$\bar{x}+s(DZ9^*)$	98	77	46	43	56	63	80	98	105	
$\bar{x}-s(DZ1^*)$	76	53	22	21	30	43	58	74	89	
VGo	93	72	41	38	50	59	75	93	102	
VGu	81	58	27	26	36	47	63	79	92	

Tabelle 20

Glucose-Reaktionsflächen (mg x min./100 ml) bei
Gesunden (n = 15) im Einzeltest nach i.v. Appli-
kation von 0.15 E Altinsulin/kg KG und im kombi-
nierten Test nach i.v. Applikation von 0.15 E
Altinsulin/kg KG + 50 mcg LH-RH + 200 mcg TRH

Probanden	Einzeltest	kombinierter Test
1	4915.0	3015.0
2	10712.5	9177.5
3	1277.5	2542.5
4	6630.0	9822.5
5	8967.5	8442.5
6	2077.5	4917.5
7	2817.5	2032.5
8	3437.5	3040.0
9	2200.0	9320.0
10	10900.0	5030.0
11	2867.5	2647.5
12	3857.5	2337.5
13	6527.5	7955.0
14	10377.5	6437.5
15	9060.0	7927.5
$\bar{x}$ ($\bar{x}^*$)	5775.0	5643.0
s	3462.7	2923.4
C	1917.6	1618.9
$\bar{x}+s$ (DZ9*)	9237.7	8566.4
$\bar{x}-s$ (DZ1*)	2312.3	2719.6
VGo	7692.6	7261.9
VGu	3857.4	4024.1

Tabelle 21

Trijodthyronin(T₃)-Konzentrationen (ng/100 ml) bei
Gesunden (n = 15) im Einzeltest nach i.v. Applika-
tion von 200 mcg TRI

Probanden	0	10	20	30	45	60	90	120	240	min.
1	70	75	80	85	99	100	108	140	105	
2	123	115	120	124	130	160	165	170	138	
3	85	64	45	70	80	85	100	101	77	
4	95	77	90	68	84	105	120	128	130	
5	110	99	90	91	50	111	115	115	116	
6	172	173	183	159	155	160	149	160	138	
7	140	95	97	100	100	140	160	100	110	
8	75	78	80	81	83	90	93	100	95	
9	93	86	84	88	97	108	125	125	115	
10	74	60	72	73	81	74	96	102	89	
11	108	102	107	80	90	90	100	115	105	
12	80	85	85	90	88	99	125	135	132	
13	91	108	100	96	90	39	100	140	106	
14	150	145	125	122	124	148	187	220	175	
15	80	79	75	77	72	82	80	103	85	
$\bar{x} (\bar{x}^*)$	103	96	96	94	95	106	122	130	114	
s	31	30	31	25	25	34	31	33	25	
C	17	17	17	14	14	19	17	18	14	
$\bar{x}+s(DZ9^*)$	134	126	127	119	120	140	153	163	139	
$\bar{x}-s(DZ1^*)$	72	66	65	69	70	72	91	97	89	
VGo	120	113	113	108	109	125	139	148	128	
VGu	86	79	79	80	81	87	105	112	100	

Tabelle 22

Trijodthyronin(T3)-Konzentrationen (ng/100 ml) bei
Gesunden (n = 15) im kombinierten Test nach i.v.
Applikation von 200 mcg TRII + 50 mcg LH-RH + 0.15
E Altinsulin/kg KG

Probanden	0	10	20	30	45	60	90	120	240	min.
1	105	100	103	115	125	130	185	190	215	
2	115	105	115	140	135	150	151	190	140	
3	115	100	102	119	140	145	146	140	130	
4	140	115	100	225	175	90	180	145	140	
5	121	128	120	123	128	133	121	153	129	
6	150	145	143	159	155	166	148	183	190	
7	128	138	140	138	135	139	164	168	155	
8	85	80	58	60	71	83	70	85	88	
9	129	118	139	138	139	139	140	199	125	
10	74	70	74	69	90	93	102	112	108	
11	85	80	90	85	95	115	102	100	90	
12	90	100	89	160	200	148	155	175	135	
13	108	94	98	100	100	145	85	140	122	
14	120	80	105	106	122	125	100	138	125	
15	83	80	84	85	95	107	110	111	107	
$\bar{x} (\tilde{x}^*)$	110	102	104	122	127	127	131	149	129*	
s	23	23	24	42	34	25	35	36		
C	13	13	14	23	19	14	19	20		
$\bar{x}+s(DZ9^*)$	133	125	128	164	161	152	166	185	190*	
$\bar{x}-s(DZ1^*)$	87	79	80	80	93	102	96	113	90*	
VGo	123	115	118	145	146	141	150	169	140	
VGu	97	89	90	99	108	113	112	129	108	

Tabelle 23

Thyroxin(T₄)-Konzentrationen (mcg/100 ml) bei
Gesunden (n = 14) im Einzeltest nach i.v.
Applikation von 200 mcg TRII

Probanden	0	10	20	30	45	60	90	120	240	min.
1	3.9	3.9	3.5	2.4	3.0	3.9	2.0	3.9	5.4	
2	6.6	9.7	7.2	6.6	7.2	9.1	6.6	7.2	7.8	
3										
4	6.6	6.1	6.6	6.1	4.8	6.1	5.7	7.4	7.8	
5	8.9	10.0	8.9	8.6	10.5	8.1	6.8	8.9	9.5	
6	7.6	9.3	9.8	10.9	8.4	8.4	7.8	8.4	7.4	
7	8.4	8.2	8.2	8.4	7.6	8.4	8.4	8.4	7.4	
8	6.4	7.1	6.4	6.0	5.6	6.4	7.1	7.5	7.1	
9	7.8	8.2	7.4	7.4	8.5	7.4	7.4	8.5	7.8	
10	7.2	7.2	7.7	7.2	7.7	7.7	7.7	7.7	7.7	
11	6.7	5.8	6.2	6.2	5.8	6.2	6.2	6.7	6.7	
12	12.6	11.9	11.3	11.3	11.9	11.3	11.3	15.5	10.6	
13	6.1	7.0	6.6	6.6	2.3	6.6	7.4	6.6	6.1	
14	8.8	9.3	11.4	11.4	10.9	10.9	11.4	12.0	11.4	
15	5.6	7.4	5.6	6.1	5.6	7.4	8.3	5.6	7.4	
$\bar{x}$ ($\bar{x}^*$)	7.4	7.9	7.6	7.5	7.1	7.7	7.4*	7.6*	7.8*	
s	2.0	2.0	2.2	2.5	2.8	1.9				
C	1.2	1.2	1.3	1.4	1.6	1.1				
$\bar{x}+s$ (DZ9*)	9.4	9.9	9.8	10.0	9.9	9.6	11.4*	12.0*	10.6*	
$\bar{x}-s$ (DZ1*)	5.4	5.9	5.4	5.0	4.3	5.8	5.7*	5.6*	6.1*	
VGo	8.6	9.1	8.9	8.9	8.7	8.8	8.4	8.9	9.5	
VGu	6.2	6.7	6.3	6.1	5.5	6.6	6.2	6.6	6.7	

Tabelle 24

Thyroxin(T₄)-Konzentrationen (mcg/100 ml) bei Gesunden (n = 14) im kombinierten Test nach i.v. Applikation von 200 mcg TRH + 50 mcg LH-RH + 0.15 E Alt-insulin/kg KG

Probanden	0	10	20	30	45	60	90	120	240	min.
1	3.0	2.0	2.0	2.4	2.4	3.0	3.0	7.5	8.7	
2	5.4	6.0	3.2	4.8	4.3	6.0	4.8	5.4	9.7	
3										
4	5.8	5.0	5.0	7.2	6.8	4.1	6.3	5.8	7.7	
5	7.6	6.4	4.6	5.2	5.8	4.6	6.4	7.6	7.6	
6	6.5	5.3	6.1	5.6	5.3	5.3	5.3	7.6	13.8	
7	5.0	5.0	5.0	4.5	5.0	5.4	5.8	6.3	7.7	
8	6.3	5.4	5.0	5.4	5.8	7.4	7.4	7.8	11.4	
9	7.8	9.0	13.1	12.7	11.2	10.7	10.2	10.7	9.4	
10	6.8	7.7	7.2	7.2	6.3	6.8	6.8	7.7	10.0	
11	7.7	6.7	6.7	5.8	6.7	7.2	6.2	6.7	8.8	
12	8.8	7.7	8.2	17.3	15.5	14.0	11.9	14.0	13.3	
13	6.6	6.1	5.2	4.4	4.8	10.5	11.6	9.5	7.8	
14	7.8	9.3	8.4	7.0	8.4	8.4	8.4	12.0	13.1	
15	7.0	6.5	5.3	7.0	6.5	5.6	7.9	7.4	11.2	
$\bar{x}$ ($\bar{x}^*$)	6.6	6.3	6.1	5.7*	6.1*	7.1	7.3	7.6*	10.0	
s	1.5	1.8	2.7			3.0	2.5		2.2	
C	0.8	1.1	1.5			1.7	1.5		1.3	
$\bar{x}+s$ (DZ9*)	8.1	8.1	8.8	12.7*	11.2*	10.1	9.8	12.0*	12.2	
$\bar{x}-s$ (DZ1*)	5.1	4.5	3.4	4.4*	4.3*	4.1	4.8	5.8*	7.8	
VGo	7.4	7.4	7.6	7.2	8.4	8.8	8.8	10.7	11.3	
VGu	5.8	5.2	4.6	4.5	4.8	5.4	5.8	6.3	8.7	

Tabelle 25

Testosteron-Konzentrationen (ng/ml) bei Gesunden
(n = 11) im Einzeltest nach i.v. Applikation von
50 mcg LH-RH

Probanden	0	10	20	30	45	60	90	120	240	min.
1	8.1	7.9	7.9	11.2	7.8	7.9	8.6	8.1	7.5	
2	6.1	5.3	5.9	8.6	6.1	6.1	5.5	5.1	6.6	
3	6.6	6.9	7.5	7.4	6.0	5.4	6.9	7.5	6.9	
4	2.1	3.1	3.4	4.5	3.2	3.5	2.5	3.6	4.2	
5	7.4	6.8	7.1	4.9	4.9	7.3	6.0	7.6	5.1	
6	9.1	5.4	6.7	9.0	7.9	8.7	9.4	10.3	9.9	
7										
8	4.3	3.6	4.3	4.8	5.1	3.6	3.8	4.5	3.1	
9	3.2	5.3	3.2	5.7	3.6	5.1	3.5	3.7	3.9	
10	8.9	6.7	7.9	8.2	7.9	7.9	6.9	8.2	8.4	
11	9.1	6.9	7.8	8.6	7.5	9.3	8.9	8.6	8.2	
12	4.3	4.7	3.6	4.3	4.3	4.5	4.7	3.5	3.2	
13										
14										
15										
$\bar{x}$ ($\tilde{x}^*$)	6.3	5.7	5.9	7.0	5.9	6.3	6.1	6.4	6.1	
s	2.5	1.5	1.9	2.3	1.8	2.0	2.3	2.4	2.3	
C	1.7	1.0	1.3	1.5	1.2	1.4	1.6	1.6	1.6	
$\bar{x}+s$ (DZ9*)	8.8	7.2	7.8	9.3	7.7	8.3	8.4	8.8	8.4	
$\bar{x}-s$ (DZ1*)	3.8	4.2	4.0	4.7	4.1	4.3	3.8	4.0	3.8	
VGo	8.0	6.7	7.2	8.5	7.1	7.7	7.7	8.0	7.7	
VGu	4.6	4.7	4.6	5.5	4.7	4.9	4.5	4.8	4.5	

Tabelle 26

Testosteron-Konzentrationen (ng/ml) bei Gesunden
(n = 11) im kombinierten Test nach i.v. Applika-
tion von 50 mcg LH-RH + 200 mcg TRH + 0.15 E Alt-
insulin

Probanden	0	10	20	30	45	60	90	120	240	min.
1	6.9	9.9	9.4	8.4	6.7	6.8	6.7	6.7	8.6	
2	5.1	5.2	5.4	3.8	3.2	3.9	3.9	4.9	5.8	
3	3.9	5.2	5.3	5.1	4.2	3.9	4.6	4.5	5.2	
4	4.7	5.0	5.4	4.1	5.0	6.9	4.6	4.6	4.5	
5	8.3	9.4	8.9	8.3	10.5	12.3	7.4	7.4	7.7	
6	10.3	5.4	6.3	4.1	5.6	7.4	5.6	5.8	7.4	
7										
8	6.0	6.0	5.4	5.0	3.7	4.9	4.9	3.9	3.0	
9	5.6	4.5	5.2	3.8	5.2	2.4	4.2	4.0	5.0	
10	7.5	6.6	6.6	6.5	6.8	7.4	6.6	7.1	5.1	
11	7.7	7.0	7.2	7.0	7.0	8.3	6.9	7.7	8.5	
12	6.9	5.1	6.8	6.9	6.6	6.5	4.7	5.9	6.7	
13										
14										
15										
$\bar{x} (\tilde{x}^*)$	6.6	6.3	6.5	5.7	5.9	6.4	5.5	5.7	6.1	
s	1.8	1.8	1.5	1.8	2.0	2.7	1.2	1.4	1.8	
C	1.2	1.2	1.0	1.2	1.4	1.8	0.8	0.9	1.2	
$\bar{x}+s(DZ9^*)$	8.4	8.1	8.0	7.5	7.9	9.1	6.7	7.1	7.9	
$\bar{x}-s(DZ1^*)$	4.8	4.5	5.0	3.9	3.9	5.7	4.3	4.3	4.3	
VGo	7.8	7.5	7.5	6.9	7.3	8.2	6.3	6.6	7.3	
VGu	5.4	5.1	5.5	4.5	4.5	4.6	4.7	4.8	4.9	

7.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. Arner, B., P. Hedner, T. Karlefors:

Adrenocortical Activity During Induced Hypoglykaemia
Acta Endocrinologica 40 (1962), 421-429

2. Becker, H., N. Hofmann, H. P. Kleibl, R. Kessel, F. Lang:

Die hypophysäre Regulation der Testes-Funktion im Alter
Dtsch. med. Wschr. 109 (1975), 1225-1233

3. Becker, H.:

Untersuchungen mit dem synthetischen Gonadotropin-Releasing-Faktor (LH-RH) bei primären und sekundären Hodenparenchymschäden
Habilitationsschrift aus der Universitäts-Frauenklinik
Erlangen 1976

4. Besser, M., A. S. Mc Neilly, D. C. Anderson, J. C. Marshall, P. Harsoulis, R. Hall, B. J. Ormston, L. Alexander:

Hormonal Responses to Synthetic Luteinizing Hormone and Follicle Stimulating Hormone-Releasing Hormone in Man
British Medical Journal (1972), 3, 267-271

5. Besser, G. M., C. H. Mortimer:

Hypothalamic Regulatory Hormones
Journal of Clinical Pathology 27 (1974), 173-184

6. Bethge, H., D. v. d. Nahmer, H. Zimmermann:

Der Insulinhypoglykämie-Test als Funktionsprüfung des
Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems
1. Bei Normalpersonen
Acta Endocrinologica 54 (1967), 668-680

7. Bethge, H., K. Irmacher, H. G. Solbach, W. Winkelmann,
H. Zimmermann, J. M. Bayer

Der Insulinhypoglykämie-Test als Funktionsprüfung des
Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems
2. Bei Patienten mit hypothalamischen und hypophysären
Krankheiten und bei Patientinnen mit Anorexia nervosa
Acta Endocrinologica 54 (1967), 681-695

8. Bowers, C. Y., A. V. Schally, W. D. Hawley, C. Gual,
A. Parlow:

Effect of Thyrotropin-Releasing Factor in Man
J. Clin. Endocrinology 28 (1968), 978-982

9. Burgus, R., T. F. Dunn, D. Desiderio, R. Guillemin:

Structure moleculaire du facteur hypothalamique hypo-
physeotrope TRF d'origine ovine: mise en evidence par
spectrometrie de masse de la sequence PCA-His-Pro-NH₂
C. R. Acad. Sc. Paris N° 14 (1969), 1870-1873

10. Burgus, R., T. F. Dunn, D. Desiderio, D. N. Ward, W. Vale, R. Guillemin:

Characterization of Ovine Hypothalamic Hypophysiotropic TSH-releasing Factor
Nature Vol. 226 (1970), 321-325
11. Daly, J. R., D. Glass:

Corticosteroid and Growth-Hormone Response to Hypoglycaemia in Patients on Long-Term Treatment with Corticotrophin
The Lancet (1971), 476-477
12. Fahlbusch, R.:

Endokrine Funktionsstörungen bei cerebralen Prozessen
Thieme Copythek Stuttgart (1978)
13. Franchimont, P., H. Becker, CH. Ernould, CH. Thys, A. Demoulin, J. P. Bourguignon, J. J. Legros, J. C. Valcke:

The Effect of Hypothalamic Luteinizing Hormone Releasing Hormone (LH-RH) on Plasma Gonadotrophin Levels in Normal Subjects
Clin. Endocrinology 3 (1974), 27-39

14. Frantz, A. G., M. T. Rabkin:

Effects of Estrogen and Sex Difference on Secretion of
Human Growth Hormone
J. Clin. Endocrinology 25 (1965), 1470-1480
15. Gonzales-Barcena, D., A. J. Kastin, D. S. Schalch, J. A.
Bermudez, D. Lee, A. Akira, J. Ruelas, I. Zepeda, A. V.
Schally:

Synthetic LH-Releasing Hormone (LH-RH) Administered to
Normal Men by Different Routes
J. Clin. Endocrin. & Metabol. 37 (1973), 481-484
16. Greenwood, F. C., J. Landon:

Growth-Hormone Sekretion in Response to Stress in Man
Nature 210 (1966), 540-541
17. Guansing, A. R., Y. Leung, K. Ajlouni, T. C. Hagen:

The Effect of Hypoglycaemia on TSH Release in Man
J. Clin. Endocrin. & Metabol. 40 (1975), 755-758
18. Haigler, D., J. A. Pittman, J. M. Hershman, C. M. Baugh:

Direkt Evaluation of Pituitary Thyrotropin Reserve
Utilizing Synthetic Thyrotropin Releasing Hormone
J. Clin. Endocrinology 33 (1971), 573-581

19. Hall, R., J. Amos, R. Garry, R. L. Buxton:

Thyroid-Stimulating Hormone Response to Synthetic
Thyrotrophin Releasing Hormone in Man
British Medical Journal (1970), 2, 274-277

20. Hall, R., J. Amos, B. J. Ormston:

Radioimmunoassay of Human Serum Thyrotrophin
British Medical Journal (1971), 1, 582-585

21. Hall, R., G. M. Besser, B. J. Ormston, R. J. Cryer:

The Thyrotrophin-Releasing Hormone Test in Diseases
of The Pituitary and Hypothalamus
The Lancet (1972), 759-763

22. Harris, G. W.:

Oestrous Rhythm, Pseudopregnancy and The Pituitary
Stalk in The Rat
The Journal of Physiology 111 (1950), 347-360

23. Harsoulis, P., J. C. Marshall, S. F. Kuku, C. W. Burke,
D. R. London, T. R. Fraser:

Combined Test for Assessment of Anterior Pituitary Function
British Medical Journal (1973), 4, 326-329

24. Hartog, M., M. A. Gaagar, R. Fraser:

Effect of Corticosteroids on Serum Growth Hormone
The Lancet (1964), 376-378
25. Hashimoto, T., K. Miyai, K. Izumi, Y. Kumahara:

Gonadotropin Response to Synthetic LH-RH in Normal
Subjects : Correlation Between LH and FSH
J. Clin. Endocrin. & Metabol. 37 (1973), 910-916
26. Haug, E., A. Aakvaag, T. Sand, P. A. Torfesen:

The Gonadotropin Response to Synthetic Gonadotropin-
Releasing Hormone in Males in Relation to Age, Dose
and Basal Serum Levels of Testosterone, Oestradiol-
17b and Gonadotrophins
Acta Endocrinologica 77 (1974), 625-635
27. Hellman, L., F. Nakada, J. Curti, E. D. Weitzman, J. Kream,
H. Roffwarg, S. Ellman, D. K. Fukushima, T. F. Gallagher:

Cortisol is Secreted Episodically by Normal Man
J. Clin. Endocrinology 30 (1970), 411-422
28. Hershman, J., J. A. Pittman:

Response to Synthetic Thyrotropin-Releasing Hormone in Man
J. Clin. Endocrin. & Metabol. 31 (1970), 457-460

29. Hershman, J. M., J. A. Pittman:

Utility of The Radioimmunoassay of Serum Thyrotrophin in
Man
Annals of Internal Medicine 74 (1971), 481-490
30. Hollander, C. S., T. Mitsuma, L. Shenkman, P. Woolf,
M. C. Gershengorn:

Thyrotropin-Releasing Hormone: Evidence for Thyroid Response
to Intravenous Injection in Man
Science 175 (1972), 209-210
31. Hunter, W. M., W. M. Rigal:

The Diurnal Pattern of Plasma Growth Hormone Concentration
in Children and Adolescents
J. Endocrinology 34 (1966), 147-153
32. Illig, R., M. Zachmann, A. Prader:

Übersichten: Menschliches Wachstumshormon
Klin. Wschr. 47 (1969), 117-123
33. Illig, R., M. Bambach, S. Pluznik, M. Zachmann, A. Prader:

Die Wirkung von synthetischem LH-RH auf die Freisetzung
von LH und FSH bei Kindern und Jugendlichen
Schweiz. med. Wschr. 103 (1973), 840-842

34. Isurugi, K., K. Fukutani, H. Takayasu, K. Wakabayashi,
B. Tamaoki:

Age-Related Changes in Serum Luteinizing Hormone (LH) and
Follicle-Stimulating Hormone (FSH) Levels in Normal Men
J. Clin. Endocrin. & Metabol. Vol. 39 (1974), 955-957

35. Jores, A., H. Nowakowski:

Praktische Endokrinologie
Georg Thieme-Verlag, Stuttgart 1976

36. Karlberg, B., S. Almquist, S. Werner:

Effects of Synthetic Pyroglutamyl-Histidyl-Proline-Amide
on Serum Levels of Thyrotrophin, Cortisol, Growth Hormone,
Insulin and PBI in Normal Subjects and Patients with
Pituitary and Thyroid Disorders
Acta Endocrinologica 67 (1971), 288-302

37. Kastin, A. J., C. Gual, A. v. Schally:

Clinical Experience with Hypothalamic Releasing Hormones
Part 2: Luteinizing Hormone-Releasing Hormone and Other
Hypophysiotropic Releasing Hormones
Rec. Progr. Hormone Res. 28 (1972), 201-227

38. Kastin, A. J., A. v. Schally, C. Gual, A. Arimura:
Release of LH and FSH after Administration of Synthetic
LH-Releasing Hormone
J. Clin. Endocrin. 34 (1972), 753-756
39. Keller, P. J., C. Gerber, P. Balmelli, H. G. Kopp,
Y. Floersheim:
Diagnostische und therapeutische Verwendung von synthetischem
LH-Releasing Hormon
Schweiz. med. Wschr. 104 (1974), 1269-1274
40. Kley, H. K., E. Nieschlag, W. Wiegmann, H. L. Kruskemper:
Oestrone, Oestradiol and Testosterone in Normal and Hypo-
gonadal Men Following LH-RH or HCG Stimulation
Acta Endocrinologica 81 (1976), 616-622
41. Kley, H. K., W. Wiegmann, E. Nieschlag, H. G. Sobach,
H. Zimmermann, H. L. Kruskemper:
LH, FSH and Testosterone in Plasma Following LH-RH Infusion:
A Combined Test for Pituitary and Leydig Cell Function
Acta Endocrinologica 75 (1974), 417-427

42. Kley, H. K., W. Wiegelmann, H. G. Solbach, H. L. Krüskemper:

Kombinierter Stimulationstest zur Simultananalyse mehrerer
Partialfunktionen der Adenohypophyse
Dtsch. med. Wschr. 99 (1974), 2014-2027
43. Kuhl, H., H. G. Kaplan, H. D. Taubert:

Die Wirkung eines neuen Analogs des LH-RH, D-Ser(TBU)-EA-
LH-RH, auf die Gonadotropin-Freisetzung bei Männern
Dtsch. med. Wschr. 101 (1976), 361-364
44. Labhart, A.:

Klinik der inneren Sekretion
Springer Verlag Berlin 1971
45. Lawrence, A. M., I. D. Goldfine, L. Kirsteins:

Growth Hormone Dynamics in Acromegaly
J. Clin. Endocrin. & Metabol. 31 (1970), 239-247
46. Lemarchand-Beraud, Th., A. Vannotti:

Relationships between Blood Thyrotrophin Level, Protein
Bound Iodine and Free Thyroxine Concentration in Man under
Normal Physiological Conditions
Acta Endocrinologica 60 (1969), 315-326

47. Lindholm, J., O. Korsgaard, P. Rasmussen, S. Micic:

Luteinizing Hormone and Follicle Stimulating Hormone
and the Response to Luteinizing Hormone Releasing Hormone
in Relation to Sex and Age
Europ. J. Clin. Invest. 6 (1976), 249-254
48. Marshall, J. C., P. Harsoulis, D. C. Anderson, A. S. Mc Neilly,
G. M. Besser, R. Hall:

Isolated Pituitary Gonadotrophin Deficiency: Gonadotrophin
Secretion after Synthetic Luteinizing Hormone and Follicle
Stimulating Hormone-Releasing Hormone
British Medical Journal 4 (1972), 643-645
49. Martini, L.:

Control of the Secretion of the Gonadotropin-Releasing
Factors
Hypothalamic Hormones-Structure, Synthesis and Biological
Activity
Proceedings of the European Colloquium on Hypothalamic
Hormones held at Tübingen in February 1974
Verlag Chemie, GmbH, D-6940 Weinheim, 1975, 119-135
50. Matsuo, H., Y. Baba, R. Nair, A. Arimura, A. V. Schally:

Structure of the Porcine LH and FSH Releasing Hormone
The Proposed Amino Acid Sequence
Biochem. Biophys. Res. Communic. 43 (1971), 1334-1339

51. Mayberry, W. E., H. Gharb, J. M. Bilstad, G. W. Sizemore:
Radioimmunoassay for Human Thyrotrophin
Annals of Internal Medicine 74 (1971), 471-480
52. McNeilly, A. S., D. C. Anderson, G. M. Besser, J. C. Marshall,
P. Harsoulis, L. Alexander, B. J. Ormson, R. Hall, W. Collins:
The Luteinizing Hormone (LH) and Follicle-Stimulating Hormone
Response to Synthetic LH-Releasing Factor in Man
J. Endocrin. 55 (1972), 24-25
53. Mortimer, C. H., G. M. Besser, A. S. McNeilly, J. C. Marshall,
P. Harsoulis, W. M. G. Tunbridge, A. Gomes-Pan, R. Hall:
Luteinizing Hormone and Follicle Stimulating Hormone-Re-
leasing Hormone Test in Patients with Hypothalamic-Pituitary-
Gonadal Dysfunction
British Medical Journal 4 (1973), 73-77
54. Mortimer, C. H., G. M. Besser, A. S. McNeilly, W. M. G.
Tunbridge, A. Gomez-Pan, R. Hall:
Interaction between Secretion of the Gonadotrophins, Prolactin,
Growth Hormone, Thyrotrophin and Corticosteroids in Man. The
Effect of LH/FSH-RH, TRH and Hypoglycemia alone and in Combi-
nation
Clin. Endocrinology 2 (1973), 317-326

55. Mortimer, C. H., A. S. McNeilly, R. A. Fisher, M. A. F. Myray, G. M. Besser:

Gonadotrophin-Releasing Hormone Therapy in Hypogonadal
Males with Hypothalamic or Pituitary Dysfunction
British Medical Journal 4 (1974), 617-621

56. v. z. Mühlen, A., R. H. Hesch, D. Emrich, W. Creutzfeldt:

Wirkung von synthetischem "thyreotropin releasing factor"
auf Plasmaspiegel von thyreotropem Hormon und Wachstumshormon
bei Gesunden, Patienten mit Hyperthyreose und primärer Hypo-
thyreose
Dtsch. med. Wschr. 52 (1970), 2623-2624

57. v. z. Mühlen, A., D. Emrich:

Zur Methodik der radioimmunochemischen Bestimmung von
menschlichem thyreotropen Hormon (H-TSH)
Z. klin. Chem. u. klin. Biochem. 3 (1971), 257-265

58. v. z. Mühlen, A., J. Köbberling, U. Warnecke, H. Baiker:

Die Wirkung eines synthetischen "luteotropin releasing
factor" auf die Freisetzung von LH und FSH bei ver-
schiedenen Funktionszuständen der Hypophyse
Dtsch. med. Wschr. 97 (1972), 482-483

59. Nieschlag, E., H. K. Kley, W. Wiegelmann, H. G. Solbach,
H. L. Krüskemper:

Lebensalter und endokrine Funktion der Testes des
erwachsenen Mannes
Dtsch. med. Wschr. 98 (1973), 1281-1284
60. Odell, W. D., J. F. Wilber, R. Utiger:

Studies of Thyrotropin Physiology by Means of Radioimmuno-
assay
Rec. Progr. Horm. Res. 23 (1967), 47-53
61. Ormston, B. J., R. Garry, R. J. Cryer, G. M. Besser:

Thyrotrophin-Releasing Hormone as a Thyroid- Function Test
The Lancet (1971), 10-14
62. Pfeiffer, E. F., F. Melani:

Menschliches Wachstumshormon
Dtsch. med. Wschr. 17 (1968), 846-856
63. Pickardt, C. R., F. Erhardt, J. Grüner, K. Horn, P. C. Scriba:

Stimulation der TSH-Sekretion durch TRH bei blander Struma:
Diagnostische Bedeutung und pathophysiologische Folgerungen
Klin. Wschr. 50 (1972), 1134-1137

64. Pickardt, C. R., W. Geiger, R. Fahlbusch, P. C. Scriba:

Stimulation der TSH-Sekretion durch TRF-Belastung bei
hypothalamischen und hypophysären Krankheitsbildern
Klin. Wschr. 50 (1972), 42-52
65. Pickardt, C. R.:

Stimulation der TSH-Sekretion durch TRH (Thyrotropin
Releasing Hormone) : Diagnostische Bedeutung und patho-
physiologische Folgerungen
Habilitationsschrift aus d. 2. Med. Klinik d. Universität
München (1972)
66. Pickardt, C. R., K. Horn, P. C. Scriba:

Moderne Aspekte der Schilddrüsenfunktionsdiagnostik
Internist 13 (1972), 133-140
67. Quabbe, H. J., E. Schilling, H. Helge:

Pattern of Growth Hormone Secretion During a 24-Hour
Fast in Normal Adults
J. Clin. Endocrin. 26 (1966), 1173-1177
68. Rebar, R., S.S.C. Yen, G. van d. Berg, F. Naftolin,
Y. Ehara, S. Engblom, K. j. Ryan:

Gonadotropin Responses to Synthetic LRF : Dose Response
Relationship in Man
J. Clin. Endocrin. & Metabol. 36 (1973), 10-14

69. Redding, T. W., A. J. Kastin, D. Gonzales-Barcena, D. H. Coy,
D. S. Schalch, A. V. Schally:

The Half-Life, Metabolism and Excretion of Tritiated Luteinizing Hormone-Releasing Hormon (LH-RH) in Man
J. Clin. Endocrin. & Metabol. 37 (1973), 626-631

70. Rimoin, D. L.:

New Knowledge about HGH
California Medicine 115 (1971), 75-76

71. Roth, J., S. M. Glick, R. S. Yalow, S. A. Berson:

Secretion of Human Growth Hormone : Physiologic and
Experimental Modification
Metabolism, Clinical a. Experimental Vol. 12 (1963), 577-579

72. Roth, J., R. P. Kelch, S. L. Kaplan, M. M. Grumbach:

FSH and LH Responses to Luteinizing Hormone-Releasing
Hormone in Prepubertal and Pubertal Children, Adult Males
and Patients with Hypogonadotropic and Hypergonadotropic
Hypogonadism
J. Clin. Endocrin. & Metabol. 35 (1972), 926-930

73. Roth, J. C., R. P. Kelch, S. L. Kaplan:

Pattern of LH, FSH and Testosterone Release Stimulated
by Synthetic LRF in Prepubertal, Pubertal and Adult
Subjects and in Patients with Gonadotropin Deficiency
and XO Gonadal Dysgenesis
Excerpta Medica (1973), pp 236-246
74. Rubin, R. T., P. R. Gouin, A. Lubin, R. E. Poland,
K. M. Pirke:

Nocturnal Increase of Plasma Testosterone in Men:
Relation to Gonadotropins and Prolactin
J. Clin. Endocrin. & Metabol. 40 (1975), 1027-1032
75. Ruder, H. J., R. L. Guy, M. B. Lipsett:

A Radioimmunoassay for Cortisol in Plasma and Urine
J. Clin. Endocrin. & Metabol. 35 (1972), 219-224
76. Saberi, M., R. d. Utiger:

Augmentation of Thyrotropin Responses to Thyrotropin-
Releasing Hormone Following Small Decreases in Serum
Thyroid Hormone Concentrations
J. Clin. Endocrin. & Metabol. 40 (1975), 435-441

77. Saito, S., K. Abe, H. Yoshida, T. Kaneko, E. Nakamura,
N. Shimizu, N. Yanyihara:

Effects of Synthetic Thyrotropin-Releasing Hormone on
Plasma Thyrotropin, Growth Hormone and Insulin Levels
in Man

Endocrinol. Japan 18 (1971), 101-108

78. Saxena, B. B., G. Leyendecker, W. Chen, H. M. Gandy,
R. E. Peterson:

Radioimmunoassay of Follicle-Stimulating (FSH) and
Luteinizing Hormones (LH) by Chromatoelectrophoresis
Acta Endocrinologica 142 (1969), 185-206

79. Schally, A. V., A. Arimura, Y. Baba, R. M. G. Nair,
H. Matsuo, T. W. Redding, L. Debeljuk:

Isolation and Properties of the FSH and LH-Releasing
Hormone

Biochem. Biophys. Res. Commun. 43 (1971), 393-399

80. Schally, A. V., A. Arimura, A. J. Kastin, H. Matsuo,
Y. Baba, T. W. Redding, R. M. G. Nair, L. Debeljuk:

Gonadotropin-Releasing Hormone : One Polypeptide
Regulates Sekretion of Luteinizing and Follicle-Sti-
mulating Hormones

Science 173 (1971), 1036-1037

81. Schally, A. V., Y. Baba, A. Arimura, T. W. Redding:
Evidence for Peptide Nature of LH and FSH-Releasing Hormones
Biochem. Biophys. Res. Commun. 42 (1971), 50-56
82. Schally, A. V., R. M. G. Nair, T. W. Redding, A. Arimura:
Isolation of the Luteinizing Hormone and Follicle Stimulating Hormone-Releasing Hormone from Porcine Hypothalamus
J. Biol. Chemistry 246 (1971), 7230-7236
83. Schwarzstein, L., N. P. d. Laborde, N. J. Aparicio, D. Turner, A. Mirkin, A. Rodriguez, F. R. Lhullier, J. M. Rosner:
Daily Variations of FSH, LH and Testosterone Response to Intravenous Luteinizing Hormone-Releasing Factor (LRF) in Normal Men
J. Clin. Endocrin. & Metabol. 40 (1975), 313-317
84. Scriba, P. C., K. v. Werder, K. Schwarz:
Hypothalamus und Hypophyse
Klinische Pathophysiologie, Georg Thieme Verlag Stuttgart (1973), 266-289
85. Solbach, H. G., W. Wiegmann, H. K. Kley, H. L. Kruskemper:
Die diagnostische Bedeutung des synthetischen LH-RH für die Überprüfung der gonadotropen Funktion des HVL
Dtsch. med. Wschr. 98 (1973), 2114-2119

86. Staub, J. J., S. Weiss, H. Kohler, H. Bürgi, M. P. König,
H. Studer:

Effect von peroral verabreichtem "TSH releasing hormone"
(TRH) auf die Thyroxinkonzentration des Blutes
Schweiz. med. Wschr. 101 (1971), 1295-1298

87. Utiger, R. D.:

Radioimmunoassay of Human Plasma Thyrotropin
J. Clin. Invest. 44 (1965), 1277-1286

88. Vierhapper, H., W. Waldhäusl, J. Torres:

Release of LH and FSH after i.v. Administration of a new
LH-RH-Analogue in Healthy Males

89. Wagner, H., K. Böckel, G. Grote, M. Hrubesch, K. Fegeler,
W. H. Hauss:

Überprüfung des Hypophysen-Gonaden-Funktionskreises mit
synthetischem LH-Releasing-Hormon bei Patienten mit primärem
Hypogonadismus vor und während der Therapie
Med. Welt 24 (1973), 1537-1539

90. Wagner, H., K. Böckel, G. Grote, M. Hrubesch, H. Schulz:

LH and FSH Serum Levels before and after Synthetic LH-
Releasing Hormone in Men with Infertility
Symposia Medica Hoechst 7 (1975), 207-228

91. Wide, L., S. J. Nillius, C. Gemzell, P. Roos:

Radioimmunosorbent Assay of Follicle-Stimulating Hormone
and Luteinizing Hormone in Serum and Urine from Men and
Women

Acta Endocrinologica 174 (1973), 40-58

92. Wiegelmann, W.:

Die klinische Bedeutung der radioimmunologischen Bestimmung
des Wachstumshormons und der Gonadotropine im Plasma bei
Erkrankungen des Hypothalamus-Hypophysen-Systems
Habilitationsschrift aus d. Med. Klinik d. Universität
Düsseldorf (1973)

93. Wiegelmann, W., H. K. Kley, H. G. Solbach, H. L. Krüskemper:

Wachstumshormon, Gonadotropine und Cortisol im Plasma von
Männern unter kombinierter Anwendung des Insulin-Hypoglykämie-
LH-RH-Stimulationstestes

Klin. Wschr. 52 (1974), 194-196

94. Wiegelmann, W., H. G. Solbach, H. K. Kley, E. Nieschlag,
H. L. Krüskemper:

A New LH-RH Analogue : D-SER (TBU)) ⁶ LH-RH 1-9 EA ¹⁰ Effects
on Gonadotrophin and Gonadal Steroid Secretion in Men after
Intravenous and Intranasal Application

95. Wilber, J. F., R. D. Utiger
The Effect of Glucocorticoids on Thyrotropin Secretion
J. Clin. Invest. 48 (1969), 2096-2103
96. Wollesen, F., R. S. Swerdloff, W. D. Odell:
LH and FSH Responses to Luteinizing-Releasing Hormone in
Normal, Adult, Human Males
Metabolism, Clinical a. Experimental 25 (1976), 845-863
97. Yalow, R. S., N. Varsano-Aharon, E. Echemendia, S. A. Berson:
HGH and ACTH Secretory Responses to Stress
Horm. Metab. Res. 1 (1969), 3-8
98. Zabransky, S.:
Der TRH (Thyrotropin-Releasing-Hormon) Stimulationstest
Internist. Prax. 15 (1975), 725-727
99. Zabransky, S.:
Kombinierter TRH/LRH/Insulin-Test
Pädiatr. Prax. 15 (1975), 217-220

100. Zabransky, S.:

Die klinische Bedeutung des Gonadotropin-Releasing-Hormon-Stimulationstestes für die Differenzierung von Gonadenfunktionsstörungen im Kindesalter
Pädiatr. Prax. 15 (1975), 631-634

101. Ziegler, R.:

Endokrinologie
Gustav Fischer Verlag Stuttgart (1976)

102. Zuppinger, K. A., E. E. Joss, M. P. König, J. J. Staub,
J. Girard, H. Ehrenguber:

Effect of Oral Thyrotrophin-Releasing Hormone on Serum
Thyroxine in Growth Hormone Deficient and Normal Children
Clin. Endocrinology 4 (1975), 119-130

LEBENS LAUF

Am 16. August 1948 wurde ich als Sohn des Diplom-Ingenieurs Jörg Wanner und seiner Ehefrau Maria Wanner, geb. Feldmeier, in Füssen/Allgäu geboren.

Nach Abschluß der Volksschule besuchte ich altsprachliche Gymnasien in Köln, Dortmund und Wuppertal. Das Abitur legte ich 1968 im Wilhelm-Dörpfeld-Gymnasium in Wuppertal ab.

Im Anschluß daran Beginn des für die Fachrichtung Pharmazie vorgeschriebenen Apothekerpraktikums. Dieses wurde 1970 im pharmazeutischen Vorexamen mit der Note sehr gut abgeschlossen.

Nach 2jähriger Wartezeit auf einen Studienplatz erfolgte die Zulassung zum Medizinstudium in Erlangen im WS 72/73. Nach der ärztlichen Vorprüfung 1974, dem 1., 2. und 3. Abschnitt der ärztlichen Prüfung in den Jahren 1975, 1977 und 1978 Erhalt der Approbation im Oktober 1978.

Seit dem 1. Januar 1979 bin ich als Assistenz-Arzt in der 2. Chirurgie in Nürnberg tätig.

Ich bin verheiratet und habe einen Sohn.

Erlangen, den 20. 3. 79

Christian Wanner

Copy-Center 2000

852 ERLANGEN · Obere Karlstr. 30
Tel. 09131-26197